UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IAȘI
DEPARTAMENTUL DE PEDIATRIE

PEDIATRIE

VOL. II

SUB REDACȚIA
PROF. DR. IOAN TANSANU

Inv.
BIBLIOTECA
Cota 871

IAȘI
1992

Scanned with OKEN Scanner

Inv.
BIBLIOTECA U.M.F. IAŞI
Cota 874 - 353 -

J62/83

GLOMERULONEFRITE PERSISTENTE

1. GLOMERULONEFRITA MEMBRANOASA

Glomerulonefrita membranoasă este cea mai comună cauză a sindromului nefrotic la adulţi, dar este rar întîlnită la copil.

ANATOMIE PATOLOGICA

La microscopia optică, glomerulii prezintă o îngroşare difuză a membranei bazale glomerulare fără modificări proliferative semnificative. Această îngroşare este probabil provocată de producerea unui material membrana-like de către celulele epiteliale viscerale în cadrul răspunsului faţă de complexele imune depuse pe faţa epitelială a membranei. Acest nou material poate apare în unele zone ca "ţinte" (spikes) pe faţa epitelială a membranei bazale.

Micraścopia în imunofluorescenţă demonstrează depozite granulare de IgG şi C'3, localizate prin microscopie electronică pe faţa epitelială a membranei.

PATOGENEZA

Studiile morfologice sugerează că GN membranoasă este o afecţiune mediată de complexe imune, dar mecanismul formării complexelor şi natura antigenului în complexe rămîne necunoscută la majoritatea pacienţilor.

MANIFESTARI CLINICE

GN membranoasă la copil este mult mai frecvent întîlnită în decada a 2-a de viaţă. Boala se prezintă mai frecvent sub forma sindromului nefrotic. Totuşi unii pacienţi pot prezenta hematurie microscopică şi ocazional macroscopică. TA şi nivelul C'3 sînt normale.

DIAGNOSTICUL - este confirmat prin PBR. Indicaţia majoră pentru PBR este prezentarea unui sindrom nefrotic la un copil mai în vîrstă de 8 ani sau prezenţa unei hematurii şi proteinurii inexplicate.

GN membranoasă poate fi întîlnită în cadrul LES, a unor afecţiuni maligne, terapiei cu săruri de aur sau penicilamină sau în cadrul infecţiilor cu virusul hepatitei B sau sifilisului.

Eliminarea agentului cauzal poate duce la rezoluţia glomerulonefritei. Pacienţii cu GN membranoasă au un mare risc pentru tromboză de venă renală.

TRATAMENT. Din fericire, GN membranoasă se rezolvă spontan la majoritatea copiilor, deşi unii mai rămîn cu o proteinurie persistentă.

Cătălina Lusnaia

Sindromul nefrotic este bine controlat cu restricţie sodată şi diuretice. Studiile efectuate pe adulţi sugerează ca o terapie intermitentă cu prednison (PDS) poate întîrzia progresul spre insuficienţa renală observată la unii pacienţi.

2.GLOMERULONEFRITA MEMBRANO PROLIFERATIVA (MEZANGIOCAPILARA)

Termenul de glomerulonefrită cronică implică o lezare glomerulară continuă, astfel că se poate ajunge la distrugerea glomerulară avansată şi insuficienţă renală terminală. GN membranoproliferativă este ceą mai frecventă formă de glomerulonefrită cronică la copilul mare şi adultul tînăr.

ANATOMIE PATOLOGICA SI PATOGENEZA

GN membranoproliferativă s-a distins iniţial de alte forme de GN cronică prin hipocomplementemie. Aceasta se datorează unui anticorp, numit C'3 nefric factor, care activează complementul pe calea alternă. Insă nu toţi pacienţii prezintă hipocomplementemie.

Au fost descrise trei tipuri histologice:

Tipul I este forma cea mai frecventă, glomerulii prezintă un model lobular, prezentînd o creştere generală a celulelor mezangiale şi a matrixului. Peretele glomerular apare îngroşat şi în unele zone dublat sau chiar scindat datorită unei interpoziţii a citoplasmei mezangiale şi a matrixului între celulele endoteliale şi membrana bazală glomerulară. Semilunele pot fi prezente şi atunci cînd sînt prezente la un număr mare de glomeruli semnifică un prognostic grav.Imunofluorescenţa evidenţiază C'3 şi grămezi mai puţin importante de imunoglobuline în mezangiu şi de-a lungul peretelui capilar periferic în lobul.

Microscopia electronică confirmă prezenţa depozitelor asemănătoare complexelor imune în regiunea mezangială şi subendotelială.

In timpul II (Boala depozitelor dense) modificările mezangiale sînt mai puţin proeminente ca în tipul I.Peretele capilar prezintă îngroşări asemănător unor nervuri, datorită unor depozite dense. Semilunele sînt frecvente dar dedublarea membranei bazale este rară. In microscopia electronică, depozitele dense se observă ca îngroşări ale membranei bazale. Depozitele sînt găsite în capsula Bowman, mezangiu, membrana bazală tubulară. Compoziţia ei este necunoscută. Studiile de imunofluorescenţă arată C'3, cantităţi mici de imunoglobuline, în lungul marginei depozitele dense.

Sindromul nefrotic este bine controlat cu restricţie sodată şi diuretice. Studiile efectuate pe adulţi sugerează ca o terapie intermitentă cu prednison (PDS) poate întîrzia progresul spre insuficienţa renală observată la unii pacienţi.

2.GLOMERULONEFRITA MEMBRANO PROLIFERATIVA (MEZANGIOCAPILARA)

Termenul de glomerulonefrită cronică implică o lezare glomerulară continuă, astfel că se poate ajunge la distrugerea glomerulară avansată şi insuficienţă renală terminală. GN membranoproliferativă este ceą mai frecventă formă de glomerulonefrită cronică la copilul mare şi adultul tînăr.

ANATOMIE PATOLOGICA SI PATOGENEZA

GN membranoproliferativă s-a distins iniţial de alte forme de GN cronică prin hipocomplementemie. Aceasta se datorează unui anticorp, numit C'3 nefric factor, care activează complementul pe calea alternă. Insă nu toţi pacienţii prezintă hipocomplementemie.

Au fost descrise trei tipuri histologice:

Tipul I este forma cea mai frecventă, glomerulii prezintă un model lobular, prezentînd o creştere generală a celulelor mezangiale şi a matrixului. Peretele glomerular apare îngroşat şi în unele zone dublat sau chiar scindat datorită unei interpoziţii a citoplasmei mezangiale şi a matrixului între celulele endoteliale şi membrana bazală glomerulară. Semilunele pot fi prezente şi atunci cînd sînt prezente la un număr mare de glomeruli semnifică un prognostic grav.Imunofluorescenţa evidenţiază C'3 şi grămezi mai puţin importante de imunoglobuline în mezangiu şi de-a lungul peretelui capilar periferic în lobul.

Microscopia electronică confirmă prezenţa depozitelor asemănătoare complexelor imune în regiunea mezangială şi subendotelială.

In timpul II (Boala depozitelor dense) modificările mezangiale sînt mai puţin proeminente ca în tipul I.Peretele capilar prezintă îngroşări asemănător unor nervuri, datorită unor depozite dense. Semilunele sînt frecvente dar dedublarea membranei bazale este rară. In microscopia electronică, depozitele dense se observă ca îngroşări ale membranei bazale. Depozitele sînt găsite în capsula Bowman, mezangiu, membrana bazală tubulară. Compoziţia ei este necunoscută. Studiile de imunofluorescenţă arată C'3, cantităţi mici de imunoglobuline, în lungul marginei depozitele dense.

J62/93

In tipul III semnele din microscopia optică şi imunofluorescenţă sînt asemănătoare celor găsite în tipul I. Microscopia electronică asociază o rupere a laminei dense.

MANIFESTARI CLINICE GN membranoproliferativă este mai frecvent întîlnită în decada a doua a vieţii. Majoritatea pacienţilor prezintă sindrom nefrotic, alţii, hematurie macroscopică sau hematurie şi proteinurie microscopică asimptomatică. Funcţiile renale pot fi normale sau alterate. Hipertensiunea arterială este frecvent întîlnită. Complementul total sau fracţia C'3 pot fi scăzute.

DIAGNOSTIC SI DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

Diagnosticul se poate pune numai pe baza puncţiei biopsiei renală. Indicaţia pentru biopsie include apariţia GN la un copil peste 8 ani, hematuria şi proteinuria persistă.

GN membranoproliferativă se aseamănă cu GN poststreptococică prezentînd semne comune; hematuria macroscopică şi scăderea nivelelor C'3. Anticorpii antistreptococici pot fi prezenţi cu titruri crescute coincizînd cu GN membranoproliferativă făcînd dificilă diferenţa de GN poststreptococică.

Evoluţia va diferenţia cele două forme. Pacienţii cu GN poststreptococică se va ameliora vizibil în 2 luni pe cînd GN membranoproliferativă nu necesită PBR.

DIAGNOSTIC SI TRATAMENT

Nu există o schemă exactă a tratamentului, dar au fost descrise stabilizări evolutive la pacienţii care au prezentat terapie cu PDS discontinuu, asociat cu inhibitori cu funcţie plachetare. O recuperare totală s-a obţinut uneori, dar majoritatea pacienţilor cu tipul II şi unii cu tipul I şi III au evoluat spre IR terminală.

La ultimele două forme s-a descris reproducerea bolii şi pe rinichiul transplantat demonstrînd prezenţa unor tulburări sistemice.

3.GN rapid progresive

Termenul de "rapid progresiv" descrie o evoluţie clinică specifică unor forme de glomerulonefrite, a căror anomalie comună este prezenţa semilunelor în majoritatea glomerulilor. Evoluţia naturală este rapidă spre insuficienţa renală terminală.

CLASIFICARE Semilunele pot fi întîlnite în mai multe tipuri bine definite de GN cum ar fi: GN poststreptococică, lupus, GN membranoproliferativă, sindrom Good pasture sau purpura anafilactoidă. La aceste boli diagnosticul este dat doar de microscopia optică, imunofluorescenţă şi microscopia electronică în ciuda datelor de la-

boratoare evocatoare pentru boala de bază. După ce aceste forme de GN rapid progresivă secundare sînt excluse se poate evoca diagnosticul de GN rapid progresivă idiopatică.

ANATOMIE PATOLOGICA SI PATOGENEZA. Semilunele sînt găsite în spaţiul Bowman şi sînt formate din proliferarea celulelor epiteliale ale capsulei, fibrină, material asemănător membranei bazale şi celule macrofage. Stimulul pentru formarea semilunelor este presupus a fi depozitele de fibrihă din spaţiul Bowman, rezultate din necroza sau ruperea peretelui capilar glomerular.

La unii pacienţi cu varietatea idiopatică a GN rapid progresive nici o dovadă pentru un mecanism imun nu a putut fi demonstrată. In alte varietăţi s-au detectat anticorpi antimembrană bazală (sindrom Good-pasture) sau depozite specifice de complexe imune în peretele capilar (S.Henoch Schönlein, LES, GN poststreptococică, GN membranoproliferativă). Nivelul C'3 este normal.

MANIFESTARI CLINICE. Majoritatea pacienţilor dezvoltă o IRA, adesea după un episod nefritic sau nefrotic. Progresia spre IR terminală se face în săptămîni sau luni după debut.

DIAGNOSTIC SI DIFERENTIAL . Studiile serologice (AAN, C'3,anti DN-aze B) pot orienta asupra tipurilor etiologice. Diagnosticul este confirmat prin examenul histologic (PBR).

DIAGNOSTIC SI TRATAMENT. Copiii cu GN rapid progresivă dezvoltată în cadrul unei GN postrstreptococice se pot recupera spontan. Tipul de GN rapid progresivă asociat lupusului sau purpurei anafilactoide a putut fi tratat cu succes cu PDS şi azotioprină pe termen îndelungat (1 - 2 ani). Diagnosticul rămîne sever deşi la mulţi pacienţi s-au raportat recuperări cu terapia care combină imunosupressia, anticoagulantele şi plasmofereza.

4.GN DIN LUPUSUL EDEMATOS SISTEMIC

Această boală sistemică este caracterizată prin febră, pierdere în greutate, rash, anomalii hematologice, artrite şi afectarea cardiopulmonară şi renală. Afectarea renală constituie una din cele mai obişnuite manifestări ale LES în copilărie şi poate constitui singura lui manifestare.

PATOGENEZA SI ANATOMIE PATOLOGICA Studiile efectuate la tipurile de şoareci (NZB/NZW) precum şi la om au dovedit că manifestările clinice ale LES sînt mediate prin complexe imune, care se formează în circulaţie şi sînt depozitate în diferite organe. Studiile recente

au demonstrat aberaţii atît în funcţiile limfocitelor B cît şi T.Cla-
sificarea nefritei lupice oferită de OMS, se bazează pe microscopia
optică, imunofluorescenţă şi microscopie electronică şi detaşează
următoarele clase:
- Clasa I - fără nici o manifestare histologică,
- Clasa II - (nefrita lupică mezangială) unii glomeruli au depozite
mezangiale cinţinînd imunoglobuline şi complement. Această clasă în
microscopia optică pare a fi normală (clasa II A) sau arată o hiper-
celularitate mezangială segmentată şi focală şi creşterea matrixului
(clasa II B).
- Clasa III - (nefrita lupică proliferativă focală) arată depozite
mezangiale în toţi glomerulii şi depozite subendoteliale (între celu-
lele endoteliale şi membrana bazală). In plus în proliferarea mesangia
lă segmentală şi focală, glomerulii pot prezenta ocazional fenomene de
necroze şi semilune.
- Clasa IV -(nefrita lupică proliferativă difuză) este cea mai obiş-
nuită dar şi cea mai severă formă. Toţi glomerulii prezintă depozite
mezangiale şi subendoteliale de imunoglobuline şi complement. In lumi-
na microscopică toţi glomerulii arată o proliferare mezangială. Pere-
tele capilar este frecvent îngroşat (datorită depozitelor subendote-
liale)formînd leziuni tip "wire-loop") şi asociind în mod normal ne-
croze, semilune şi cicatrici.
- Clasa V - (nefrita lupică membranoasă) este o formă mai rar întîlni-
tă, ea seamănă cu GN membranoasă idiopatică, exceptînd o proliferare
mezangială moderată.

Transformarea leziunilor histologice dintr-o formă în alta, în special într-una de gravitate crescută, este un fenomen obişnuit în special la pacienţii care nu au primit un tratament corespunzător.

MANIFESTARI CLINICE. LES apare mai frecvent la adolescente. Semnele clinice la pacienţii cu forme medii (clasa II şi III) de nefri tă lupică, includ hematuria, proteinuria mai mică de 1g/zi şi probe funcţionale normale. Unii pacienţi încadrabili în clasa III şi toţi din clasa IV prezintă hematurie, proteinurie şi afectarea funcţiilor renale, uneori sindrom nefrotic sau I.R.A.

Există posibilitatea ca pacienţi cu GN membranoproliferativă, să prezinte un sumar de urină normal ceea ce poate întîrzia diagnosti-cul, atrăgînd atenţia asupra implicării renale.

Sindromul nefrotic se caracterizează prin absenţa hipercoles-terolemiei, fapt care a atras denumirea de sindrom pseudonefrotic sau varianta biochimică". ETA este prezentă în LES avansat cu alterarea

funcţiilor renale.

Pacienţii cu nefrită încadrată în clasa V prezintă în mod obişnuit sindrom nefrotic.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul de lupus este sugerat prin detectarea AAN circulanţi şi este confirmat prin demonstrarea că ei sînt ADN nativ (dublu catenar), la majoritatea pacienţilor cu boală activă, C'3 şi C'4 sînt scăzute.

Datorită lipsei unei corelaţii între manifestările clinice şi severitatea manifestărilor renale, biopsia renală trebuie să fie făcută la toţi pacienţii cu lupus. Rezultatele vor ghida tratamentul cu imunosupresive.

TRATAMENT. Terapia imunosupresivă în nefrita lupică poate conduce la o reuniune clinică şi serologică (normalizare a anticorpilor anti DNA, a nivelelor C'3 şi C'4). Terapia este iniţială la toţi pacienţii cu PDS 60mg/m^2/zi dirijate în 3 sau 4 doze. La pacienţii cu forme mai severe de nefrită (clasa III şi clasa IV) azatioprina este adăugată în dozaj de 2-3mg/kg/zi. După remisiunea serologică, doza de PDS este redusă la 60mg/m^2 discontinuu, la 2 zile, într-o singură doză administrată dimineaţa urmărind menţinerea în normalitatea serologiei şi stabilirea funcţiilor renale. Apoi dozele sînt reduse cîte 5 mg, la 30mg/m^2, menţinîndu-se funcţiile renale în limite normale. Doza de azatioprină poate fi redusă treptat şi administrată discontinuu peste 1 an, cu monitorizarea funcţiilor renale şi a testelor serologice.

DIAGNOSTIC. Terapia imunosupresivă agresivă a îmbunătăţit prognosticul LES în copilărie, dat boala este doar controlată, nu tratată. Riscul recăderii precum şi a efectelor negative a terapiei imunorepresive persistă.

5. BOALA GOOD-PASTURE

Boala Good-pasture (hemoragie pulmonară şi GN asociată cu Ac antimembrana bazală glomerulară şi pulmonară) trebuie distinsă de sindromul Good-pasture (un tablou clinic de hemoragie pulmonară şi glomerulonefrită care poate fi văzută în unele afecţiuni ca LES, purpura anafilactică, periarterită nodoasă, şi granulomatoza Wegener). La unii pacienţi, nefrita prin Ac antimembrană bazală poate apare fără hemoragii pulmonare avînd forma unei GN rapid progresive.

ANATOMIE PATOLOGICA. La majoritatea pacienţilor, modificările în microscopia optică se aseamănă cu cele din glomerulonefrita rapid progresivă. Imunofluorescenţa arată depozite liniare continui

de IgG de-a lungul membranei bazale, model tipic pentru leziuni provocate de anticorpi antimembrană bazală glomerulară.

MANIFESTARI CLINICE. Boala Good-pasture este foarte rară în copilărie. Hemoragia pulmonară este o cauză frecventă de moarte. In zilele sau săptămînile următoare, în caz de supravieţuire, poate apare hematuria, proteinuria şi se poate dezvolta o IR progresivă. Nivelul C'3 este normal.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul este precizat de PBR. Alte boli care pot prezenta depozite liniare de-a lungul membranei bazale cu IgG sînt excluse dacă în aer sînt evidenţiaţi anticorpi antimembrană bazală glomerulară.

DIAGNOSTIC SI TRATAMENT. Pacienţii care supravieţuiesc hemoragiei pulmonare, dezvoltă o IR terminală. Nu există terapie; unii pacienţii au prezentat o îmbunătăţire a evoluţiei după un tratament imunosupresiv şi plasmoforeza.

6. GLOMERULONEFRITA DIN PURPURA ANAFILACTOIDA (HENOCH-SCHÖNLEIN)

Purpura anafilactoidă este cea mai frecventă formă de vasculită sistemică la un copil. Ea este o boală a complexelor imune, dar etiologia precisă este neclară.

ANATOMIE PATOLOGICA. Purpura anafilactoidă este o vasculită afectînd vasele sanguine mici. Acumularea perivasculară de globule albe poate fo observată în mai multe organe, iar la majoritatea pacienţilor care prezintă o implicare renală , se observă modificări segmentale şi focale în celulele mezangiale şi matrix. Intr-o minoritate de cazuri se poate observa modificări mezangiale generalizate, şi foarte rar se pot întîlni glomerulite necrozante difuze cu formare de semilune.

Microscopia cu imunofluorescenţă demonstrează depozite mezangiale de IgA, în asociere frecventă cu IgC, C'3 şi fibrina. Depozitele de IgA sugerează o relaţie cu nefropatie cu IgA (Boala Berger). Microscopia electronică confirmă prezenţa depozitelor mezangiale şi poate releva depozite de-a lungul peretelui capilar în spaţiul subendotelial.

MANIFESTARI CLINICE. Semnele clinice tipice sînt raşul urticarian sau purpuric pe membrele inferioare, artralgii şi dureri abdominale. Dovada pentru implicarea renală este detectarea la 1 lună după debut a semnelor renale sau uneori chiar mai tîrziu.

Dovada clinică a afectării renale apare la aproximativ 50%

din bolnavi. Majoritatea pacienţilor prezintă o implicare renală medie caracterizată prin proteinurie, funcţii renale conservate, şi o proteinurie mai mare de 1,5g/24 ore. Pacienţii cu implicaţii renale severe au funcţii renale diminuate se manifestă frecvent printr-un sindrom nefrotic.

DIAGNOSTIC SI TRATAMENT. La majoritatea pacienţilor manifestările clinice pot intra în rezoluţii în cîteva luni deşi hematuria microscopică poate persiste cîteva luni, pînă la 1 an. Implicaţiile renale în special cînd PBR arată elemente de glomerulonefrită rapid progresivă, demonstrează un prognostic sever. Nici o schemă terapeutică nu este omologată, dar majoritatea autorilor au observat o îmbunătăţire a evoluţiei după tratamentul cu PDS şi azatioprină.

7. SINDROMUL HEMOLITIC UREMIC

Sindromul hemolitic şi uremic este cauza cea mai întîlnită de insuficienţa renală la copil. Recent, studiile atestă a fi,o boală sistemică.

ETIOLOGIE. O etiologie precisă nu se cunoaşte. Sindromul a fost asociat cu infecţii bacteriene (Shigella, Salmonella, E.Coti, Streptococus pneumoniae) şi virale (virusul Coxsakie, ECHO, influenza varicela, Epstein Barr) sau cu endotoxemie. Au fost raportate cazuri secundare utilizării contraceptivelor orale. Sindromul hemolitic uremic a fost raportat asociat cu LES, HTA malignă, nefrită de iradiaţie IR postpartum. Studii recente de patogeneza au implicat absenţa din plasmă a unui factor care stimulează producţia de prostaciclină a celulelor endoteliale. De asemenea exista dovezi a apariţiei sindromului la mai mulţi membrii ai aceleaşi familii dar rolul factorilor genetici în predispoziţia la boală este necunoscut.

ANATOMIA PATOLOGICA. Modificările iniţiale ale glomerulelor prezintă o îngroşare a peretelui capilar, îngustarea vasului capilar şi mărirea mezanginului. Microscopia electronică arată că aceste modificări sînt produse de depozite granulare din material amorf de origine necunoscută, la nivel subendotelial sau mezangial. Trombi de fibrină pot fi găsiţi în capilarele glomerulare şi arteriale şi pot conduce la necroza corticală.

Unii glomeruli pot prezenta scleroza parţială sau totală.

Elementele morfologice dominante pot încadra leziunea în unul din cele 3 tipuri de tablouri histologice clasice:

1.Necroza corticală, care poate fi difuză sau focalizată cuprinzînd cea mai mare parte a cortexului (caracteristica sugarului

între 6.- 28 luni).

2.Microangiopatia trombotică predominenţa glomerulară (caracteristică copilului în jur de 12 luni)

3.Microangiopatia trombotică cu proeminenţa arterială caracterizată prin atingerea arterelor capilare şi cele armate (caracteristica copilului peste 3 ani).

PATOGENIA. Principalul eveniment care intervine în patogeneză este leziunea celulei endoteliale, care determină leziunea arteriorală a rinichiului ducînd la o coagulare localizată. Anemia microangiopatică este consecinţa lezării mecanice a globulelor roşii care traversează prin această reţea de fibrină. Trombocitopenia este dată de o adezivitate crescută plachetară intrarenală. Hematiile şi trombocitele sînt scoase din circuit de către splină şi ficat.

MANIFESTARI CLINICE. Sindromul este întîlnit în special la copilul sub 4 ani. Boala este precedată de o gastroenterită (febră, vărsături, scaune apoase) sau mai des o infecţie a căilor aeriene superioare. Aceste alterări sînt urmate după 5-10 zile de o criză caracterizată prin debut brutal cu paloare, stare de rău, iritabilitate şi oligurie. Examenul fizic poate evidenţia o stare de deshidratare,edeme, peteşii, hepatosplenomegalie.

DIAGNOSTIC SI DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL. Sindromul răspunde la criteriile unei anemii hemolitice microangiopatice. Sindromul răspunde la criteriile unei anemii hemolitice microangiopatice, trombocitopenie şi o IRA. Hemoglobina este obişnuit întîlnită între 5-9g%.Eritismul sanguin relevă hematii fragmentate (schizocite). Nivelul Hb plasmatice este crescut după cum cel al haptoglobinei este scăzut. Testul Coombs este negativ, nefiind implicat un mecanism imun.Celulele albe pot creşte pînă la 30.000/mmc. Trombopenia este în jur de 20.000/mmc, la aproximativ 90% din bolnavi.Analizele de urină relevă un grad mic de hematurie şi proteinurie. PTT şi timpul de protrombină sînt normale. Alungirea lor este dată mai de grabă de o diferenţă în vitamina K decît de o CIVD. Severitatea implicaţiei renale şi a complicaţiilor variază de la o insuficienţă renală medie la o IRA reclamînd o dializă renală.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcute cu alte cauze de anemie microangiopatică, (LES, HTA malignă).Pacienţii cu tromboză de venă renală pot fi distinşi cu greutate de S.H.U. Ambele afecţiuni sînt precedate de gastroenterită şi ambele pot prezenta deshidratare acută, paloare şi anemia hemolitică microangiopatică, trombocitopenie şi tromboză. Lărgirea marcată a reuniunilor capilarului, tromboză

de venă renală poate ajuta la diagnostic dar uneori angiografia poate fi necesară.

COMPLICATII: - anemia,
- acidoza metabolică,
- hipercalcemia,
- supraîncărcare lichidiană
- insuficienţa cardiacă congestivă
- HTA secundară
- uremia
- complicaţii extrarenale: manifestări nervoase (convulsii, comă) colită (melenă, perforaţie) diabet zaharat, rabdomioliză. Patogeneza acestor complicaţii este necunoscută, ele părînd a fi totuşi un rezultat a trombozelor intravasculare.

DIAGNOSTIC SI TRATAMENT. Mai mult de 90% din pacienţi supravieţuiesc fazei acute cu o îngrijire intensivă a IRA. Corticoizii apar fără valoare, după cum şi experienţa cu inhibitorii plachetari este neconcludentă. Tratamentul a fost mai degrabă bazat pe anticoagulante şi în special pe heparină. Terapia fibrinolitică pentru dizolvarea trombilor intrarenali ar avea beneficii teoretice.

Plasmafereza sau administrarea de plasmă proaspătă se face cu scopul de a introduce un stimulator al producţiei de prostaciclină, dar rezultatele încă nu permit interpretarea.

In mod curent, autorii consideră că îngrijirea medicală a manifestărilor hematologice şi renale alături de dializă peritoneală oferă cea mai bună şansă a recuperării fazei acute.

Observarea în timp îndelungat, de multe ori peste 10 ani, este necesară pentru a surprinde dezvoltarea HTA secundare unei afecţiuni cronice renale. Leziunile de microangiopatie trombotică de tip glomerular evoluează spre scleroză glomerulară şi poate produce insuficienţă renală în timp, în funcţie de numărul glomerulilor atinşi.

8. HEMATURIA MACROSCOPICA RECURENTA SAU HEMATURIA MICROSCOPICA PERSISTENTA

Hematuria apare la 1-2 zile după o infecţie a căilor aeriene superioare. Această perioadă scurtă de latenţă între infecţie şi apariţia hematuriei contrastează cu perioada latentă de 10-12 zile observaţă în glomerulonefrită poststreptococică. Copiii spitalizaţi pentru hematurie macroscopică recurentă trebuie evaluaţi după următorul protocol:

FAZA I. Investigatii obligatorii
- hemograma

- urocultură
- creatinină
- urină din 24 ore pentru creatinină,proteine,calciu
- dozarea complementului total/fracţia C'3
- pielogramă i.v.

FAZA II. Investigaţii selective

- titru anti DN-ază B, streptozym (dacă hematuria este sub 6 luni vechime)
- culturi din exudat faringian sau leziuni cutanate
- titru anticorpilor antinucleari
- investigarea coagulării (T.Howell, T.Quick, plachete)
- test de sicklizare la toţi pacienţii de culoare
- cistografie retrogradă

FAZA III. Investigaţii invazive

Biopsia renală este indicată:

- Hematuria microscopică persistentă
- Hematuria macroscopică asociată cu: diminuarea funcţiilor renale, proteinurie peste 150 mg/24 ore, HTA
- al doilea episod de hematurie macroscopică

Cistografia este indicată pentru hematurie, disurie şi urocul-turi sterile.

Dintre cauzele glomerulare ale hematuriilor recidivante cele mai frecvente sînt:

1. Nefropatia cu IgA (B.Berger) descrisă de Berger în 1967.

ANATOMIA PATOLOGICA SI PATOGENEZA. In microscopia optică se poate observa proliferare mezangială, segmentală şi focală, uneori asociată cu semilune şi cicatrici renale. Depozitele de IgA domină în mezagin. Majoritatea autorilor consideră boala o consecinţă a com-plexelor imune. Afecţiunea poate apare şi pe rinichiul transplantat, demonstrînd o natură sistemică.

SEMNE CLINICE DE LABORATOR. Nefropatia cu IgA este mai frec-vent întîlnită la băieţi decît la fete.(2:1). Pacienţii prezintă e-pisoade secvenţiale de hematurie macroscopică sau hematurie micros-copică persistentă. Funcţiile renale de obicei sînt afectate, iar proteinuria este minimă (sub 1g/zi). Nivelul C'3 este normal.

PROGNOSTIC SI TRATAMENT. Nu există tratament specific. Evolu-ţia este în 20% din cazuri spre I.R.C.

2. Sindromul Alport este tipic pentru nefrita ereditară.

ANATOMIE PATOLOGICA . In prima decadă, microscopia optică poa-te marca doar modificări minime. Mai tîrziu glomerulii dezvoltă o

proliferare mezangială şi o îngroşare a peretelui capilar ducînd la scleroză glomerulară progresivă. Atrofia tubulară, inflamaţia tubulo-interstiţială şi fibroza sînt descrise în unele situaţii. Investigaţiile imunopatologice în mod obişnuit sînt negative.

La majoritatea pacienţilor microscopia electronică relevă modificări nespecifice pentru sindromul Alport (modificări ale membranei bazale, îngroşări sau subţieri, discontinuităţi).

MANIFESTARI CLINICE. Se caracterizează prin hematurie microscopică asimptomatică dar şi hematurie macroscopică recurentă asociată cu proteinurie. O minoritate din cazuri, prezintă asociată o tulburare auditivă senzorineurală (de transmisie) care poate determina şi tulburări de vorbire secundare. La 10% din pacienţi se descriu anomalii oculare (cataractă, sferofakia).

GENETICA. Este o boală autosomal dominată dar unele rapoarte afirmă şi o transmitere legată dominant de cromozomul x ceea ce explică uneori gravitatea bolii la sexul masculin.

Complicaţii: - HTA
- infecţia urinară
- insuficienţa renală cronică

Prevenirea poate fi făcută cu ajutorul sfatului genetic.

DIAGNOSTIC SI TRATAMENT. Pacienţii cu sindromul Alport dezvoltă o IR terminală în a doua sauma treia decadă a vieţii. Nu există o terapie specifică. Femeile au o viaţă normală, dar unele dezvoltă o surditate moderată.

3.Hematuria idiopatică, este definită histologic ca fiind fără modificări în microscopia optică şi la imunofluorescenţă. La unii pacienţi microscopia electronică demonstrează o membrană glomerulară subţire. Ea are un prognostic excelent. La bolnavii care dezvoltă în timp proteinurie, scăderea funcţiilor renale sau HTA, este nevoie de a efectua biopsia renală.

4.Boli hematologice cauzatoare de hematurie.

1.Coagulopatii şi trombocitopenii
2.Nefropatii din siclemie
3.Tromboza venei renale

5.Anomalii anatomice asociate cu hematurie.

1.Anomalii congenitale: malformaţiile tractului urinar
2.Traumatismul renal sau a căilor urinare
3.Boala renală polichistică
4.Litiaza renală
5.Anomalii vasculare
6.Tumori
7.Hematuria de efort
8.Medicamente

SINDROMUL NEFROTIC

Sindromul nefrotic (SN) este caracterizată prin proteinurie, hipoproteinemie, edeme şi hiperlipemie.

ETIOLOGIE. Marea majoritate (90%) din copii cu SN prezintă forma idiopatică. Restul de 10% reprezintă o formă de manifestare a glomerulonefritelor (cele mai frecvente fiind GN membranoasă, membranoproliferativă sau secundare bolilor de sistem LES, purpura Henoch-Schönlein) etc.

PRINCIPALELE CAUZE ALE SINDROAMELOR NEFROTICE SECUNDARE LA COPIL

1. BOLI GENERALE
- LES
- purpura reumatoidă
- PAN
- poliartrită reumatoidă
- amiloidaza
- Sindrom Good pasture
- limfoame maligne

2. UNELE NEFROPATII
- GNA poststreptococică
- GN rapid progresivă (membranoproliferativă)
- GN din endocardita infecţioasă

3. BOLI INFECTIOASE SI PARAZITARE
- infecţii virale (hepatita B)
- sifilis
- malaria

4. INTOXICATII CRONICE
- metale grele (Hg, Bi, Au)
- fenilbutazona
- penicillamina

5. REACTII ALERGICE (polen, înţepături insecte, serotiropie)

6. BOLI CARDIOVASCULARE
- tromboza venei renale
- insuficienţa cardiacă cronică congestivă
- pericardita constrictivă

7. ANOMALII GENETICE
- Sindrom Alport
- lipodistrofia

Sindromul nefrotic idiopatic în 65% prezintă modificări minime în 5% proliferare mezangială în 10% scleroză focală.

FIZIOPATOLOGIE. Anomalia inițială în SN este proteinuria care este o consecință a creșterii permeabilității peretelui capilar glomerular. Această creștere a permeabilității nu are o explicație clară, dar pare a fi legată în majoritatea cazurilor de o pierdere a gli coproteinelor încărcate electric negativ, constituente ale peretelui capilar. In sindromul nefrotic pierderea proteinelor depășește 50mg/kg/zi și este superioară la 250mg/kg/zi în jumătate din cazuri. Aproape întotdeauna este selectivă adică constituită din serine și transferină care formează aproximativ 80% din proteinele urinare, în timp ce marile molecule de tipul globulinelor (în special IgG) sînt reținute de membrana bazală glomerulară. Indicele de selectivitate poate fi definit prin raportul clearence-ului IgG și al transferinei care este sub 0,15 în majoritatea cazurilor. Un index superior poate sugera o corticorezistență și deci un prognostic mai pejorativ, dar indexul de selectivitate poate varia la același bolnav.

Mecanismul producerii edemelor este încă incomplet cunoscut. Se pare că producerea edemelor este inițiată de instalarea hiposerinemiei sub 25g%o. Aceasta determină o scădere a presiunii oncotice care permite transudarea lichidelor din compartimentul intravascular descrește presiunea de perfuzie activînd sistemul renină-angiotensină, aldosteron care stimulează reabsorbția distală a sodiului.

Reducerea volumului intravascular stimulează de asemenea eliberarea de hormon antidiuretic care mărește reabsorbția apei la nivelul canalelor colectoare. Datorită scăderii presiunii oncotice plasmatice apa reabsorbită se pierde în spațiul interstițial exacerbînd edemele. Recent se discută un defect în excreția sodiului și a apei sau prezența unui agent circulant care crește permeabilitatea peretelui vascular în general și în special în rinichi. Aceste ultime două mecanisme au rămas pînă în prezent în domeniul ipotezelor.

In sindromul nefrotic toate fracțiile lipidice sînt crescute (colesterol, trigliceride) precum și nivelul lipoproteinelor. Doi factori oferă o explicație acestui fenomen: hipoproteinemia stimulează o sinteză proteică generalizată determinînd creșterea lipoproteinelor, iar catabolismul lipidelor este scăzut, datorită reducerii nivelelor plasmatice de lipoproteinlipază. Nu se știe dacă această enzimă este pierdută pe cale urinară.

SINDROMUL NEFROTIC IDIOPATIC

Această formă reprezintă 90% din cazurile întîlnite în copilărie.

ETIOLOGIA, rămîne încă necunoscută. Unele păreri susţin intervenţia unor mecanisme mediate imunologic. In unele cazuri se pare că intervenţia IgE în producerea leziunilor e sigură. In ultimul timp se consideră că sindromul rezultă dintr-o anomalie funcţională a limfocitului T, posibil prin producerea unui factor care creşte permeabilitatea vasculară.

ANATOMIE PATOLOGICA. In sindromul nefrotic idiopatic au fost descrise trei modele morfologice:

- modificări minime în microscopia optică(85%). Imunofluorescenţa este negativă, iar microscopia electronică indică doar o retracţie a podocitelor celulelor epiteliale. Mai mult de 95% din copiii care prezintă aceste leziuni sînt corticosensibili.
- proliferarea mezangială (5%) este caracterizată prin creşterea celulelor mezangiale. Se întîlnesc frecvent depozite de IgM şi C'3 în imunofluorescenţă. Numai 50-80% din pacienţii aceştia răspund la terapia cortizonică
- leziuni de scleroză focală (10%). Boala este frecvent progresivă ducînd în ultimă instanţă la IR terminală. Numai aproximativ 20% din pacienţi răspund la terapia cortizonică cuplată sau nu cu imunoreprezive. In aceste forme se recurge la transplant.

MANIFESTARI CLINICE. Sindromul nefrotic idiopatic este mai comun la băieţi decît la fete (2:1) şi apare cel mai des între 2 şi 6 ani. Episodul iniţial poate urma la un scurt interval de la o infecţie a tractului respirator superior. Bolnavul prezintă de obicei edeme care apar obişnuit palpebral şi la nivelul extremităţilor inferioare. Cu timpul edemele devin generalizate şi pot fi asociate cu apariţia ascitei sau a traumatismului pleural şi a oliguriei. Edemele pot fi întîlnite în părţile anterioare şi posterioare ale abdomenului (declive), la nivelul perineului, scrotului. Anorexia, durerile abdominale sînt des întîlnite. Hipertensiunea nu este un element comun debutului. Valori la limită pot fi întîlnite în debutul său dar se normalizează odată cu producerea normovolemiei.

DIAGNOSTIC. Sumarul de urină evidenţiază proteinuria şi uneori o microhematurie dar hematuria macroscopică este rară. Funcţiile renale sînt normale sau reduse.

Scăderea Clearence-ului creatininei se datorează scăderii perfuziei renale rezultînd din contracţia volumului intravascular şi se

va normaliza odată cu normalizarea volumului sanguin circulant. Excreţia proteinelor depăşeşte în medie 2g/24 ore, (50mg/kg/zi).Nivelele serice ale colesterolului şi trigliceridelor sînt crescute după cum serinele sînt scăzute de regulă sub 20g%o.Nivelul complementului este normal.

Calcemia totală este scăzută datorită scăderii fracţiei legate de serine.

Copiii care prezintă SN pînă la vîrsta de 8 ani prezintă o sensibilitate crescută la PDS prezentînd modificări histologice minime la microscopia optică. De aceea terapia cistozonică poate fi începută fără a se practica PBR pentru diagnostic. Totuşi GN membranoase şi membranoproliferative pot fi întîlnite iar diagnosticul poate fi pus numai prin PBR.

COMPLICATII

1.Infecţia este complicaţia majoră a SN. Factorii favorizanţi sînt scăderea imunoglobulinelor, deficienţa proteică, scăderea activităţii baricide a leucocitelor, terapia imunosupresivă, descreşterea perfuziei splenice şi pierderea urinară a factorilor complementului (properdina B) care opsonizează unele bacterii. Peritonita este cel mai frecvent tip de infecţie, dar septicemia, pneumonia, infecţiile tractului urinar sînt la rîndul lor frecvent întîlnite. Streptococus pneumoniae este cel mai frecvent incriminat în producerea peritonitei, ca şi bacteriile gram negative. Febra şi semnele fizice pot fi minime mai ales în timpul terapiei cortizonice. In caz de suspiciune o evaluare promptă (hemocultură sau însămînţări din lichid peritoneal) şi începerea precoce a tratamentului antibiotic cu spectru larg. In remisiuni toţi pacienţii trebuie să fie vaccinaţi cu vaccin pneumococic polivalent.

2.Tendinţa la tromboze, este expresia stării de hipercoagulare existentă în timpul SN, datorat creşterii plasmatice a unor factori ai coagulării sau inhibitor al fibrinolizei,descreşterea nivelului plasmatic al antitrombinei III şi creşterea agregabilităţii.

Uneori se pot produce deficienţe prin pierderea factorilor coagulari: IX, XI, XII.

3.Malnutriţia. Pierderea proteinelor urinare poate antrena o malnutriţie agravată prin tulburări digestive putînd deveni dramatică la copilul mic. Puseele sînt asociate uneori de tulburări digestive

Durerile abdominale pot fi simptome revelatoare, dar pot fi uneori confundate cu o apendicită acută. O diaree acută poate fi prezentă în puseele foarte intense.

4.Retenţia hidrică poate fi mai importantă ca cea sodată antrenînd o hiperhidratare celulară cu hiponatremie, cefalee, vărsături, expresie a unui edem cerebral. Un colaps prin hipovolemie brutală poate acompania debutul unui SN, dar cel mai des este indus prin diuretice.

5.Fuga în urina de 25 $(OH)D_3$ şi a calciului poate antrena o hipocalcemie cu scăderea fracţiei legate şi ionizate şi cu declanşarea de crize de tetanie şi chiar dezvoltarea unui rahitism.

6.Există o pierdere de hormoni legaţi de proteine în special hormoni tiroidieni care pot determina apariţia unei hipotiroidii.

7.Creşterea este întotdeauna încetinită cît persistă SN chiar în absenţa unei corticoterapii sau a malnutriţiei.

8.Complicaţii ale tratamentului utilizat. Riscurile imunosupresivelor utilizate sînt: gravitatea infecţiilor (în special cele virale), sterilitatea la copil şi inducerea leucemiilor sau a altor malignităţi.

EVOLUŢIE. Proteinuria şi simptomele pe care le antrenează pot dispare spontan înainte de orice tratament. O asemenea evoluţie spontană poate fi definitivă sau urmată de reşute.

Două tipuri evolutive pot fi distinse după răsăunsul la corticoterapie:

- corticosensibile
- corticorezistente
- corticosensibilitate parţială

1.SN corticosensibil poate fi definit prin dispariţia proteinuriei în mai puţin de 5 săptămîni după începerea tratamentului în doză de atac. Proteinuria dispare aproximativ în 12 ani. Corticosensibilitatea corespunde aproape întotdeauna leziunilor glomerulare minime posibilă şi leziunile glomerulare focale.

După prima remisiune mai multe modalităţi evolutive pot fi posibile:

a. Vindecare

b. Reşute spaţiate - în jur de 10-15% din nefroze sînt reşute separate de intervale de una sau mai multe luni. Aceste pusee rămîn corticosensibile. Vindecarea se poate produce fără sechele adesea după 2-3 pusee, uneori după mai mulţi ani. In practică,absenţa unei reşute timp de 2 ani fără tratament, face puţin probabilă o recădere ulterioară.

c. Reşute frecvente corticodependent.Majoritatea bolnavilor prezintă recăderi survenind fie la oprirea corticoterapiei fie la

diminuarea ei sub un anumit "prag".

2.SN corticorezistent - este definit prin persistenţa semnelor după 4 săptămîni de corticoterapie în doze de atac, în afara oricărei complicaţii. Ele reprezintă aproximativ 10% din nefrozele copilului.

Caracteristicile clinice şi biologice sînt:

- frecvenţa debutului înainte de 1 an,
- hematurie microscopică persistentă,
- proteinurie neselectivă,
- HTA,
- retenţaazotată prezentă la debut.

Aspectele histologice sînt aceleaşi, (leziuni glomerulare minimezangiale difuze izolate sau focalr. Nici un element nu permite prevederea evoluţiei unei nefroze corticorezistente: IR sau vindecare?

3.Corticosensibilitatea parţială - se defineşte prin dispariţia SN sub corticoterapie în timp ce proteinuria diminuă sau persistă. Ele se caracterizează prin reşute, adesea corticodependente de durată variabilă. Leziunile histologice sînt: glomeruli cu modificări minime, leziuni glomerulare focale, proliferare mezangială difuză.

TRATAMENT

Tratamentul comportă 2 aspecte:

- tratament simptomatic care vizează minimalizarea consecinţelor proteinuriei şi tratamentul cortizonic care urmăreşte suprimarea proteinuriei.

TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

Aport alimentar hiperproteic (150-175), mai mult decît raţia recomandată pentru vîrstă, în încercarea de a diminua efectele dereglărilor metabolice, regimul trebuie să fie hipolipidic şi hipoglucidic pentru prevenirea efectelor secundare ale corticoterapiei.

Restricţia sodată este necesară cînd este o proteinurie importantă. O restricţie hidrică este rar recomandată în afara edemelor importantă cu hiponatremia.

Aceste edeme masive asociate cu transudaţie pleurală şi peritoneală necesită corectarea hipoproteinemiei prin perfuzie de albumină săracă în sodiu în doză de 0,5-1mg/kg/zi. In absenţa albuminei poate fi utilizată plasma în cantitate de 20ml/kg/zi. Trebuie atrasă atenţia asupra nivelului supraîncărcării circulatorii care face ca această administrare să fie prudentă. Diureticele în special cu acţiune pe ansa nefronului (furosemid cu doză de 1 mg/kg/zi) se vor administra cu prudenţă şi de preferinţă la terminarea perfuziei cu plasmă sau albumină. Utilizarea trebuie să fie prudentă pentru că pot antrena

o depleţie hidrosodată bruhală cu colaps şi favorizarea trombozelor. Spironolactonele (1-3mg/kg/zi) pot fi limitate de existenţa hiperkaliemiei.

O antibioterapie rapidă se utilizează în caz de infecţie.Gamaglobulinele sînt utilizate în infecţiile grave, (0,5-1g/kg/zi intravenos). Riscul trombozelor este înlăturat prin evitarea imobilizării şi menţinînd o volemie normală precum şi prin administrarea de antiagregate plachetare (dipiridamol).

O suplimentare orală de calciu şi de vitamina D este necesară şi pentru compensarea pierderilor urinare şi a corticoterapiei prelungite.

CORTICOTERAPIA - constituie tratamentul de bază. Se utilizează sub formă de prednison. Inceperea corticoterapiei este amînată de obicei cîteva zile, pentru excludsrea unei infecţii latente (tbc, infecţie urinară).

Baza iniţială este de 2 mg/kg/zi sau 60mg/m^2/zi fără a depăşi 70 mg/zi sau 60mg/m^2/zi). De cele mai multe ori remisiunea clinică sau de laborator se instalează mai devreme de 4 săptămîni. Dacă SN persistă după 4 săptămîni de tratament se poate utiliza încă o săptămînă prednison 3mg/kg/zi, fie ACTH 0,5mg/m^2/zi timp de 8 zile, fie metil-prednisolon (solunedrol) IV în perfuzie, 1g/1,73m^3 3 prize la interval de 1 zi. Dacă remisiunea nu se obţine se consideră SN corticorezistent, se practică PBR şi se adaugă al doilea imunosupresiv.

Nefrozele corticosensibile sînt tratate după următoarele scheme:

1.Primul atac este tratat pe o perioadă cuprinsă între 2-4 luni. Atacul se efectuează timp de 1 lună 2 mg/kg corp/zi urmată de 1 lună, aceiaşi doză dar administrată discontinuu, la interval de 1 zi.

In lunile următoare, doza se scade în palier în aşa fel încît să se acopere cele 3-4 luni de tratament. O reşută poate surveni la intervale diferite de la sistarea corticoterapiei. In 30% din cazuri nu se mai produc reşute.

Dacă reşuta survine la un interval mai mare de 6 luni, noul puseu se va trata după scheme iniţială. Dacă reşutele survin la un interval sub 6 luni se reia atacul cu 2mg/kg/corp pînă la remisiune continuîndu-se 8 zile pentru consolidare după care se trece la administrarea discontinuă a PDS timp de o lună. PDS va fi scăzut treptat în palier ca şi în schema de mai sus.

Dacă SNCS prezintă reşute foarte frecvente în perioada de terminare a terapiei cortizonice (prag scăzut al CT), se trece la atac

cu PDE 2mg/kg/zi timp de 1 lună apoi se trece la cura discontinuă scăzîndu-se cura timp de 12-18 luni cu doză de 0,75-0,5mg/kg.

Sindromul corticosensibil cu prag ridicat este considerat în cazul cînd reşuta se produce la o doză de apromimativ 1mg/kg/zi.

In asemenea cazuri se menţine doza minimă eficace şi se asociază cel de-al doilea imunosupresiv. Atacul poate dura timp de 6 săptămîni după care poate fi administrat discontinuu. Durata curei este discutabilă, unii autori considerînd suficient în medie 12-18 luni.

Corticoterapia trebuie însoţită de un regim fără sare, cu un aport de calciu şi vitamina D.

IMUNOSUPRESIVELE - pot fi necesare cînd dozele de corticoterapie eficace sînt rău tolerate sau insuficiente. Medicamentele utilizate sînt ciclofosfamida (3mg/kg/zi) clorambucil (0,1-0,2mg/kg/zi).

Durata tratamentului este de 12-18 luni în medie.Reşutele anterioare par sensibile la dozele de prednison.

NEFROZELE CORTICOREZISTENTE - In acest tip de nefroze corticorezistente nici un medicament nu s-a dovedit eficacitatea sa. Numărul vindecărilor este discutabil. Numeroase vindecări par spontane survenind în absenţa sau la distanţă de orice tratament. Se pare că singur tratamentul simptometic bine condus pare justificat. Reluarea unei corticoterapii în doze mari nu duce decît excepţional la o remisiune dar trebuie amintit că un număr de corticorezistenţi sînt tranzitorii.

DIAGNOSTIC. Nefroza este de regulă o boală benignă. O corticosensibilitate iniţială observată în 90% din cazuri lasă să se prevadă un diagnostic favorabil, chiar dacă majoritatea prezintă recăderi ce se întind pe o perioadă de aproximativ 10 ani.

Pentru nefrozele corticorezistente o evoluţie spre insuficienţă renală este întîlnită la aproape 30% din cazuri şi nu părea a fi modificată de tratamentele de care dispunem actualmente. Introducerea ciclospoinelor în terapia acestor forme pare a abţine ameliorări în 40% din cazuri.

INFECTIA TRACTULUI URINAR

Prevalenţa şi etiologia.

Prevalenţa infecţiilor urinare variază în funcţie de sex şi vîrstă. Infecţiile urinare simptomatice pot fi întîlnite la 1,4g%o din nou născuţi cu o uşoară preponderenţă masculină. La sugar şi copil predomină la sexul feminin. Infecţiile urinare simptomatice şi asimptomatice intervin la 1,2-1,9% din fetiţele de vîrstă şcolară şi este mult mai frecvent grupul 7-11 ani (2,5%). Infecţiile urinare sînt foarte rare la băieţi la aceste vîrste.

Infecţia tractului urinar este provocată de obicei de flora colonului. E.Coli este responsabil de 75-90% din totalul infecţiilor urinare urmat de Klebsiella şi Proteine. Unele rapoarte atestă că după vîrsta de 1 an, Proteusul are aceiaşi incidenţă ca şi E.Coli în producerea infecţiilor urinare la băieţi; alte statistici raportează o preponderenţă a florei gram pozitive la băieţi. Stafilococul alb a fost dovedit patogen la ambele sexe.

Patogeneză şi anatomie patologică.

Calea sanguină de contaminare a rinichiului este evocată de regulă în perioada neonatală. La sugar şi copilul mare, calea ascendentă pornind de la contaminarea căilor urinare inferioare este mai frecvent incriminată. Susceptibilitatea individuală pentru infecţia urinară poate fi explicată prin anumiţi factori favorizanţi locali cum ar fi producţia de Ig AS la nivelul mucoasei uveterale şi cervicale.De asemenea, alţi factori care intervin în apărarea nespecifică locală pot fi deficienţi (lizozim).

De asemenea cercetările au stabilit că celulele epiteliale ale fetiţelor cu infecţii urinare recidivante prezintă o densitate crescută de receptori care cresc puterea de aderenţă a bacteriilor.

Rolul microorganismului în producerea infecţiei urinare este deosebit. S-a emis părerea că numai germenii purtători ai unor factori virulenţi sînt capabili să determine infecţii urinare.

Au fost evidenţiaţi mai mulţi astfel de factori la bacilul Coli a.Membrana externă bacteriană este alcătuită din proteine,lipide şi lipopolizaharide. Endotoxina bacteriană cu structura lipopolizaharidică este alcătuită predominent din fracţia lipidică A (denumită şi antigen O sau AgO). Eliberată în torentul circulator poate produce reacţii sistemice ca febră şi stare de şoc. Sub raport imunologic organismul răspunde cu producţie de IgG şi IgM contra fracţiei lipidice A. Contactul dintre aceşti factori şi fracţiunea lipidică A în parenchimul renal se soldează cu leziuni inflamatorii importante.

Patogenitatea AgO este sugerată de incidenţa sa crescută în pielonefritele acute, cistitele acute şi bacteriuriile latente.

b.Capsula bacteriei este alcătuită din polizaharide acide,acid sialic, glucide neutre. Capsula conţine un antigen particular denumit K (AgK) care are rol în virulenţa bacteriei: fiind incriminat în producerea PN acute, cistite, bacteriurii asimptomatice. Răspunsul imunogen este slab.

c.Fimbriile (pilii) sînt organite adezive cu structura proteică filiformă care mediază ataşarea bacteriilor la celulele epiteliale favorizînd colonizarea.

Se cunosc mai multe tipuri de fimbrii:

- Fimbriile de tip I, comune, recunosc receptorii celulelor uro-epiteliale, hematii şi proteina Tamm-Horsfal din mucusul urinar. Ele se găsesc pe suprafaţa S. Coli din flora intestinală normală.

- Fimbriile de tip II sau fimbriile P, recunosc receptorii eritrocitelor umane din grupul sanguin P şi se întîlnesc frecvent în pielonefritele acute. Se poate afirma că pacienţii cu grupul P1 pot dezvolta frecvent pielonefrite datorită posibilităţii de legare a E.Coli de $Ag P_1$ de suprafaţa celulei epiteliale.

Inconsecinţă, aderenţa bacteriană va determina într-un primmoment, un proces de uretrită, de unde infecţia va ascensiona în vezică. Urina fiind un mediu excelent de cultură, bacteriile se vor multiplica la nivelul vezicii. Hiperdistensia vezicală va produce o scădere a fluxului sanguin şi prin aceasta contribuie la scăderea rezistenţei la infecţii a vezicii urinare.

Cistita bacteriană acută se caracterizează prin congestie şi edem iar uneori pot fi prezente peteşii şi leziuni hemoragice.Reacţia inflamatorie poate determina o hiperactivitate a muşchiului detrusor şi o scădere a capacităţii funcţionale vezicale. Aceste modificări pot precipita un reflux vezicoureteral mai ales dacă joncţiunea vezicoureterală este anormal dezvoltată. Infecţiile cronice sau recurente pot determina leziuni de "cystitis cystica" în peretele vezicei, caracteristici observate la endoscopie.

Rinichiul este contaminat prin producerea acestui reflux vezicoureteral tranzitoriu sau permanent. Refluxul vezicoureteral deci poate fi secundar infecţiei sau primitiv datorită unor modificări de structură fiind în această situaţie factor favorizant producerii infecţiei.

Pielonefrita acută se caracterizează prin creşterea în dimensiuni a rinichiului, datorită edemelui şi infiltratului inflamator.

Netratate aceste leziuni conduc la formarea de microabcese renale, care pot conflua. Pielonefrita acută este mai severă cînd se asociază o nefropatie obstructivă. Aceste modificări vor genera formarea cicatricilor renale, semn comun pielonefritelor cronice. Totuşi un tratament promp poate determina o vindecare completă.

Pielonefrita cronică (PNC) se distinge histologic foarte greu de alte cauze ale rinichiului cicatriceal, boala microchistică, ischemia renală, boala de iradiere, abuzul de analgezice. Cicatricele pot fi focale sau difuze. Caracteristicile pentru PNC este cicatricea renală cu o deformare a calicelui subyacent. Microscopia evidenţiază fibroza glomerulară, nefropatie interstiţială cronică şi fibroza cu atrofie tubulară. Condiţiile locale oferite de medulara renală, cresc susceptibilitatea la infecţie a acestei zone; osmolaritatea crescută, scăderea irigaţiei sanguine, hiperamoniemia, sînt factori care interferează activitatea fagocitică a leucocitelor.

Cicatricile renale sînt întîlnite şi la copii cu reflux vezico-ureteral care nu au istoric de infecţie a tractului urinar. Din aceste motive se preferă de către unii autori termenul de nefropatie de reflux. Totuşi 90% din copii cu leziuni de PNC prezintă reflux vezicoureteral. Nefropatia de reflux sau PNC este cea mai frecventă cauză a hipertensiunii arteriale la copil. Unele modificări glomerulare sau vasculare pot fi secundare mai degrabă hipertensiunii decît procesului inflamator. S-a constatat de refluxul intrarenal este facilitat de existenţa unor papile plate cu deschiderea perpendiculară a tubilor colectori pe suprafaţa papilei. Papilele conice în mod obişnuit ajută la prevenirea refluxului intrarenal. Prezenţa acestui reflux permite contactul E.Coli cu fimbrii de tip P cu celula epitelială renală. Procesul inflamator tubular poate duce la distrugeri locale cu intrarea în circulaţia renală a proteinei intratubulare, Tamm Horsfall. Răspunsul prin autoanticorpi, antiproteină Tamm Horsfall poate juca un rol în dezvoltarea şi progresarea cicatricilor renale.

In plus la cele arătate mai sus, infecţia cu Proteus poate determina formarea unei cantităţi crescute de amoniu provenit din uree, producînd o alcalinizare puternică a urinei. In acest mediu alcalin fosfatul de calciu ca şi fosfatul triplu de calciu, magneziu şi amoniu poate precipita determinînd o litiază renală şi perpetuarea infecţiei.

Pielonefrita xantigranulomatoasă este un tip histologic distinct de infecţie urinară caracterizat prin inflamaţie granulomatoasă cu celule gigante şi histiocite. Calculoza renală, obstrucţia, infecţia cu Proteus sau E.Coli contribuie la dezvoltarea acestei rare

leziuni care poate reclama nefrectomia.

MANIFESTARI CLINICE

1.Bacteriuria asimptomatică este frecvent întîlnită. In unele cazuri copilul a prezentat simptome sugerînd o infecţie urinară, fie le va prezenta.

2.Formele simptomatice au anumite particularităţi clinice influenţate de vîrstă. Uneori este foarte dificil de a face o distincţie clinică între implicarea vezicală sau renală.

La sugar boala are aspectul unei afecţiuni generalizate: febră, pierderi în greutate, greţuri, vărsături, diaree şi într-un număr de cazuri poate fi semnalat icterul de tip hepatocelular.

La copilul mic, febra de origine necunoscută şi prelungită este evocatoare pentru o infecţie urinară. In asemenea situaţii practicarea uroculturilor este obligatorie.

Un alt tablou clinic caracteristic acestei vîrste este enurezisul asociat sau nu cu micţiuni frecvente, disuria, dureri abdominale.Enurezisul poate apare la un copil anterior "uscat".

Cistita cronică sau recurentă este responsabilă de incontinenţa diurnă precum şi alte manifestări de instabilitate vezicală. Aceste modificări pot persista chiar cînd urina va deveni sterilă. Hematuria este observată uneori şi este un semn atribuit cistitei hemoragice cauzate de E.Coli.Totuşi o hematurie macroscopică de scurtă durată sau hematuria microscopică a fost observată în asociere cu reflux vezicoureteral sau alte malformaţii ale căilor urinare.

In pielonefrita acută, durerile abdominale mai bine localizate de copilul mare sînt pe flancuri însoţite de febră, tulburări de micţiune (disurie, polachiurie) uneori copilul este asimptomatic.

Hipertensiunea arterială este asociată rinichiului cicatricial.

Nefropatia de reflux, secundară refluxului vezicoureteral şi a infecţiei este responsabil în 15% din cazuri de insuficienţă renală terminală la copil.

Septicemia este mai frecvent întîlnită la copilul mic dar şi la copilul mare cu nefropatie obstructivă.

Hiperamoniemia cu manifestări ale SNC este o complicaţie rară a infecţiei tractului urinar dată de Proteus şi este asociată cu stază urinară sau obstrucţie.

LABORATOR. Diagnosticul infecţiei tractului urinar se pune pe baza efectuării urocultului.

Infecţia este evocată de modificarea sumarului de urină: proteinuriei şi leucocituriei. Piuria (leucocite în urină) sugerează

infecţia dar infecţia poate fi în absenţa piuriei, invers, piuria poate exista şi în absenţa infecţiei tractului urinar. Hematuria este comună în cistita acută. Cilindrii în sedimentul urinar sugerează o implicare renală. Infecţia cu Proteus este însoţită de regulă de un pH alcalin al urinei.

In infecţia urinară, leucocitoza cu neutrofilie este tabloul hematologic specific. Prezenţa unei VSH şi fibrinogen cu valori crescute pledează pentru pielonefrită acută.

Urocultura trebuie să fie efectuată în condiţii deosebite de igienă locală. La fetiţe, labiile trebuiesc spălate cu grijă cu apă şi săpun pentru amevita contaminarea urinei la contactul cu pielea. La băieţi pentru acelaşi motiv, preputul trebuie retractat şi spălat cu apă şi săpun. Urina trebuie recoltată din mijlocul jetului; însămînţarea trebuie făcute la scurt interval de la recoltare. Uroculturi le care prezintă peste 10^5 colonii/ml a unui singur microorganism sînt în proporţie peste 90% specifice pentru infecţia urinară. Trebuie recunoscut că un număr mai mic de germeni poate fi întîlnit hiperhidratare, poliurie (micţiunile dense nu permit multiplicarea germenilor în vezică), administrarea necontrolată de antibiotice sau uropatii obstructive unilaterale.

Urina poate fi recoltată la sugari prin aplicarea de materiale de colecţie adezive după o prealabilă toaletă locală sau cateterizarea.

Cateterizarea poate furniza şi unele date asupra urinei restante în vezică şi ajută la elucidarea unor probleme legate de golirea vezicii.

Puncţia suprapubiană este mai rar utilizată în practică dar poate oferi date demne de luat în seamă.

Din nefericire testele care să facă o diferenţiere a infecţiei tractului urinar superior şi inferior se practică foarte rar; evidenţierea bacteriilor coafate de Ac, teste biochimice (FAL, neuromidaza, LDH urinar).

Imposibilitatea de a concentra urina este frecvent întîlnită în PN acută şi cronică. =n 30% din copii cu infecţie urinară nivelul creatininei este crescută tranzitorie.

Deoarece septicemia poate fi întîlnită la sugari dar şi la copilul mare cu infecţie urinară, hemoculturile trebuiesc practicate în timpul stărilor febrile.

STUDIU DE IMAGISTICA

In timpul unei infecţii urinare, ecografia trebuie să excludă o hidronefroză sau abces perianal. O altă indicaţie a acestui

examen este lipsa unui răspuns prompt antibioterapie, în prezenţa unei stări toxice, sau o creştere a nivelului creatininei.

După 3 săptămîni de la tratamentul unei infecţii urinare, toţi copiii trebuie să fie supuşi unei cistouretrografii pentru căutarea refluxului vezicoureteral. Unii autori aplică acest principiu restrictiv doar la copiii sub 5 ani. Statisticile demonstrează că refluxul vezicoureteral este întîlnit la 25% din copii cu bacteriurie asimptomatică sau simptomatică sub 10 ani, ele sînt mult mai frecvent sub 3 ani.

Cistouretrografia radioizotopică este indicată la sexul feminin expunînd la o iradiere de 50 - 100 ori mai mică. La băieţi definirea radiologică a uretrei este obligatorie pentru excluderea valvei de uretră posterioară.

Dacă este prins un reflux vezicorenal o pielografie intravenoasă devine obligatorie cu nefrotomografie pentru evaluarea mărimii renale, modificarea posibilelor modificări, caliceale, a grăsimii corticale, dilataţia bazinetală, ureterală precum şi cicatricile renale.

Scintigrama cu acid dimercaptosuccnic (DMSA), moleculă care este fixată la nivelul celulelor tubulare, permite un studiu amănunţit al conturului renal pentru cicatrici, evidenţierea chisturilor intraparenchimatoase.

Scintigrama cu DTPA (moleculă filtrată la nivelul glomerulului şi neresorbită în tubi) permite un studiu funcţional al rinichiului prin calculul Clearence-ului separat pentru fiecare.

Citoscopiile efectuate contribuie mai puţin la deciziile terapeutice, dar oferă unele aspecte directe ale uretrei posterioare precum şi ale pereţilor vezicali, precum şi a orificiilor de implacitare a uretrelor.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL.

1. Inflamaţii ale organelor genitale externe (vulvită, vaginite)

2. Cistite chimice şi virale

3. Rinichiul mic unilateral secundar PNC trebuie distins de hipoplazie şi displazie renală, sau rinichiul mic secundar unor afecţiuni vasculare.

4. Cistita hemoragică acută poate fi frecvent cauzată de E. Coli dar şi adenovirusurilor tip 11 şi 21. Aceste adenoviroze sînt mai frecvente la băieţi şi au o evoluţie autolimitată în aproximativ 4 zile.

Cistita eozinofilică este o formă rară de origine necunoscută care a fost găsită uneori la copil. Semnele obişnuite sînt acelea ale unei cistite:hematurie, dilataţie ureterală şi unele tulburări senzoriale ale vezicii provocate de mase intravezicale formate din infiltraţii inflamatorii cu eozinofilie.

TRATAMENT.

Cistita acută trebuie tratată prompt pentru a preveni evoluţia spre PNA. Dacă simptomele sînt severe este suficient practicarea urocolturii care trebuie urmată de introducerea tratamentului. Dacă simptomatologia este bine toleratăsau sînt dubii de diagnostic, tratamentul poate fi întîrziat pînă cînd rezultatele culturii sînt cunoscute (uroculturile trevuiesc repetate în caz că rezultatele sînt incerte).

Dacă tratamentul trebuie iniţiat înainte de obţinerea rezultatelor, se poate utiliza sulfamide cu acţiune scurtăx ca: sulfizoxazol 100-125mg/kg/ zi timp de 7 - 10 zile. Ea va acţiona împotriva E. Coli.

Nitrofurantoinul, 5 - 7 mg/kg/zi, 7 - 10 zile este afectiv pe E. Coli şi Klebsiella.

Amoxicilina 50mg/kg/zi se poate utiliza, dar nu are avantaje faţă de sulfizoxazol sau nitrofurantoin.

In cazul unor situaţii urgente, evocatoare pentru PNA se pot utiliza antibioticele cu spectru larg:

- Cefadroxil 40 - 60 mg/kg/ 24 ore, oral
- Cefaclor 20mg/kg/zi, oral
- Cefamandol 100mg/kg/ zi parenteral
- Aminoglicozida (Gentamicina) cu doze de 1- 1,5mg/kg/24 ore divizat în 3 prize. Ototoxicitatea sau nefrotoxicitatea medicamentului trebuie evaluată prin urmărirea nivelului creatininei serice înainte şi în timpul cursei. Aceste aminoglicozide sînt utilizate împotriva Pseudomonas şi alcalinizarea urinilor cu bicarbonat de sodiu.
- Biseptolul administrat fie oral fie intravenos este efectiv în infecţia cu Pseudomonas în doză de 4 mg/kg/24 ore pentru trimitrapine.
- Penicilina G de asemenea este efectivă asupra infecţiei cu Proteus.

Urocultura trebuie practicată la cîteva zile de la introducerea tratamentului pentru verificarea sensibilităţii germenului la antibioticul utilizat precum şi la aproximativ 1 săptămînă după terminarea curei pentru a asigura asupra menţinerii sterilităţii urinei.

Dat fiind tendinţa la recurenţe, în absenţa unor factori ana-

tomici predispozanţi, este necesar a se urmări urocultură timp de 1-2 ani la interval de 3 luni, chiar dacă copilul este asimptomatic.

Dacă recurenţele sînt frecvente, profilaxia împotriva infecţiei folosind fie biseptolul, nitrofurantrilul sau acidul nalidixic, la o doză terapeutică egală cu 1/3 din doza de atac.

Această profilaxie este indicată şi în cazul unui reflux vezicoureteral persistent pînă la intervenţie, precum şi în cazul cistitelor recurente care induc simptome ca enurezis sau micţiuni imperioase care la rîndul lor facilitează reinfecţia şi persistenţa unui reflux vezicoureteral.

Alte indicaţii pentru profilaxie pe termen lung sînt vezica neurologică, staza urinară prin obstrucţie, calculoza. Utilizarea prelungită a unor agenţi chimioterapici trebuie urmărită pentru că se pot instala efectele toxice precum, anemia şi leucopenia. Antibioticele cu spectru larg sînt ineficiente în profilaxie.

DIAGNOSTICUL infecţiei urinare cu termen lung este de obicei excelent cînd diagnosticul şi tratamentul a fost prompt, prevenind formarea rinichiului cicatriceal. Necesitatea respectării unui tratament profilactic îndelungat determină uneori nerespectarea schemelor de tratament. Consecinţele pot fi leziunea renală cronică. Cînd HTA este întîlnită ea trebuie tratată.

Copiii cu abcese renale şi perirenale sau cu infecţii pe uropatii obstructive reclamă şi un tratament chirurgical sau drenaj percutant, în afara tratamentului antibiotic.

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Insuficiența renală acută se dezvoltă atunci cînd funcțiile renale sînt reduse la punctul în care homeostazia fluidelor nu mai poate fi menținută. Astfel oliguria (volumul urinar zilnic sub 400ml/m^2) este semnul cel mai frecvent întîlnit. Totuși volumul urinar poate fi păstrat în unele tipuri de insuficiență renală denumite "nonoligurice" (nefropatiile toxice).

Etiologie. Cauzele insuficienței renale acute sînt cuprinse în următorul tabel:

I. Cauze prerenale
- A. Hipovolemia
  - 1. Hemoragii
  - 2. Pierderi gastrointestinale
  - 3. Hipoproteinuria
  - 4. Arsuri
  - 5. Afecțiuni renale sau suprarenale cu pierderi de sare.
- B. Hipotensiune
  - 1. Septicemia
  - 2. Coagularea intravasculară diseminată
  - 3. Hipotermia
  - 4. Hemoragia
  - 5. Insuficiența cardiacă
- C. Hipoxia
  - 1. Pneumonii
  - 2. Sindromul de detresă respiratorie

II. Cauze renale
- A. Glomerulonefrite
  - 1. Poststreptococice
  - 2. Lupus eritematos
  - 3. Membranoproliferative
  - 4. Idiopatie rapid progresive
  - 5. Purpura anafilactică
- B. Coagularea vasculară localizată
  - 1. Tromboza de venă renală
  - 2. Necroza corticală
  - 3. Sindrom hemolitic uremic
- C. Necroza tubulară acută
  - 1. Metale grele
  - 2. Substanțe chimice
  - 3. Medicamente

4.Hemoglobinurii, mioglobinurii
5.Soc
6.Ischemia

D.Nefrita interstiţială acută
1.Infecţia
2.Medicamente

E.Tumori

F.Anomalii în dezvoltare
1.Boala chistică
2.Hipoplazie - displazie

G.Nefrita ereditară

III.Postrenal

A.Uropatia obstructivă
1.Joncţiunea ureteropelvină
2.Ureterocel
3.Valvă ureterală
4.Tumori

B.Reflux vezicoureteral

C.Afecţiuni cîştigate
1.Litiaza
2.Cheaguri sanguine

PATOGENEZA SI ANATOMIE PATOLOGICA

1.Insuficienţa acută prerenală rezultă dintr-o hipoperfuzie renală şi este adesea reversibilă dacă se corectează la timp cauza. Oliguria şi retenţa azotată se datorează reducerii volumului plasmatic eficace (deshidratare acută, şoc) sau a scăderii debitului cardiac (insuficienţa cardiacă). Răspunsul renal este predictibil prin adaptarea fiziologică la aceşti stimuli. Concentraţia sodiului urinar este foarte scăzută, de obicei sub 20 mEq/l, concentraţia ureei şi a creatininei urinare şi a osmolarităţii este crescută. La scurt timp după corecţia hipoperfuziei renale, funcţiile renale sînt normale şi eliminarea urinei creşte. Menţinerea prelungită a unei ischemii renale, poate conduce la o insuficienţă renală intrinsecă care nu răspunde la restaurarea volumului sau a debitului cardiac.

2.Insuficienţa renală acută intrinsecă , se produce cînd principalul loc al leziunii este ţesutul contort. Semnul specific este o creştere a concentraţiei sodiului urinar peste 50-90mEq/l. Cînd leziunea este predominant glomerulară şi tubul este intact concentraţia sodiului urinar este mai mică de 20 mEq/l. Volumul urinar este de

obicei scăzut dar frecvent poate fi întîlnită şi o formă nonoligurică cu volum urinar păstrat (arsuri, traumatisme, expuneri la substanţe nefrotoxice). Cauza oliguriei în IRA a fost mult discutată. Ea poate fi datorată leziunilor glomerulare severe, care determină reducerea ratei filtrării, (glomerulonefrite rapid progresive sau alte tipuri de GN severe). Activarea sistemului coagulării în rinichi,poate determina tromboze a vaselor mici care produc IRA (sindromul hemolitic şi uremic). In condiţiile în care se produc leziuni tubulare sau interstiţiale trebuiesc deosebiţi factorii determinanţi de cei care întreţin starea de insuficienţă renală. Modificările vasculare, în special ischemia renală prin constricţia arteriolei aferente,sînt factori importanţi în iniţierea insuficienţei renale dar şi în menţinerea ei. După producerea insuficienţei renale, fluxul sanguin renal se poate restabili dar fără revenirea la normal a funcţiilor renale. Obstrucţiile tubulare provocate prin edematierea sau chiar distrugerea celulelor tubulare, cilindrii, sau necroze, joacă un rol în menţinerea stării de insuficienţă renală. Necroza celulelor tubulare cu sau fără lezarea membranei bazale tubulare este cotată ca unul din factorii importanţi ai insuficienţei renale intrinseci, dar el este întîlnit în mai puţin de 20% din cazuri.

Nefrita interstiţială acută este o cauză frecventă de IRA şi se produce datorită unei reacţii de hipersensibilitate la un agent terapeutic.

Tumorile pot produce insuficienţă renală şi prin infiltraţia rinichiului sau prin obstrucţia tubulară prin cristale de acid uric.

Nefritele ereditare sau anomaliile de dezvoltare se pot asocia cu IRA. Imposibilitatea de a conserva apa şi sodiul este caracteristică acestor anomalii dar în general pierderile de apă şi săruri sînt compensate prin aporturile orale. Dacă aceste aporturi sînt compromise prin vărsături şi/sau pierderi extrarenale (diaree) ele vor putea produce, alături de pierderile de apă şi electroliţi renali la o diminuare a volumului intravascular şi la insuficienţă renală acută.

3.Cauzele postrenale ale insuficienţei renale includ obstrucţiile tractului urinar. Pentru a putea produce IRA trebuie să se producă obstrucţia bilaterală. Este important a se şti că dilataţia sistemului colector (calicii, bazinet) nu se produce decît cîteva zile după producerea obstrucţiei.

MANIFESTARI CLINICE ale insuficienţei renale acute sînt adesea estompate de manifestările bolii precipitante. De aceea trebuie să fie atrasă de prezenţa şocului, hemoragiei, traumatismului,hemoragiei,etc.

Semnele clince specifice IRA includ descreşterea eliminărilor urinare, oligurie sau anurie (scăderea sub 0,5ml/kg/oră la sugar sau sub 400ml/m^2 la copilul mare). Pot fi prezente şi edemele (retenţia de apă şi sodiu). Acidoza metabolică se poate manifesta prin tahipnee, aritmii cardiace datorită hiperpotasemiei. Paloarea este de cele mai multe ori expresia anemiei. Convulsiile pot fi generate de hiponatremie sau hipocalcemie. Tensiunea arterială poate fi normală, scăzută sau crescută depinzînd de boala de bază.

Encefalopatia uremică se manifestătă prin: torpoare, vărsături, hipertensiune arterială.

DIAGNOSTICUL

Un istoric atent poate ajuta în definirea insuficienţei renale precum şi în definirea principalului tip patogenetic.

Vărsăturile, diareea şi febra sugerează deshidratarea şi azotemia prerenală, dar aceste semne pot fi întîlnite şi în debutul sindromului hemolitic şi uremic sau a trombozei de venă renală.

Existenţa în antecedente a unei infecţii faringiene sau a pielii evocă glomerulonefrita poststreptococică.

Erupţia maculopapuloasă este întîlnită în LES sau purpura reumatoidă. Masele abdominale cu contact lombar pot fi sugestive pentru tromboza venei renale, tumori, boala chistică sau hidronefroză (tumoră fantomă).

Investigaţiile de ritină evidenţiază:

- Sindromul anemic.El este foarte rar datorat hematuriei sau a altor pierderi sanguine. Anemia este de obicei datorată diluţiei sau hemoliticum se întîmplă în LES, SHU, sau tromboză a venei renale.

- Leucopenia sugerează LES.

- Trombocitopenia sugerează LES, SHU, tromboză de venă renală, sepsis

- Modificările echilibrului electrolitic: (hiponatremia de diluţia şi hiperkaliemia). Hiperkaliemia este consecinţa scăderii excreţieirenală, a eliberării potasiului celular prin hemoliză, sau secundar hipoxiei, traumatismului dau infecţiei. In cazul acidozei metabolice o creştere a potasiului plasmatic rezultă şi din schimbul K^+ itmacelular cu H^+. Efectele cardiotoxice ale hiperkaliemiei se datoresc scăderii raportului dintre potasiul intra şi extracelular.

Acidoza metabolică cu sau fără creşterea concentraţiei hidrogenului plasmatic (acidemia) este obişnuită în insuficienţa renală şi se reflectă imposibilitatea rinichiului de a elimina radicalii

acizi şi ai produşilor catabolici.

Creşterea concentraţiei serice a creatininei, ureei, acidului uric şi a fosforului reprezintă diminuarea funcţiei renale.

Hipocalcemia este indusă de hiperfosforemie (vezi tulburările metabolismului fosfo-calcic în IRC).

Urina poate pune în evidenţă hematii, proteine, cilindrii, celule epiteliale renale (se va solicita sumarul de urină, proba ADDIS şi dozarea proteinelor pe 24 ore). Modificările de mai sus pledează o cauză renală sau uneori postrenală (obstructivă) a insuficienţei renale. In insuficienţa renală funcţională (prerenală) aceste teste sînt în general normale.

Concentraţia sodiului este scăzută (20mEq/l) în insuficienţa renală funcţională şi secundară glomerulonefritelor, şi crescută (peste 50 - 90m/l) în leziunile tubulare. Petru distrugerea acestor tipuri se utilizează indicele de insuficienţă renală (RFI) şi fracţia de excreţie a Na.

$$RFI = \frac{U_{Na}\ (mEq/l)}{U_{cr}/P_{cr}}$$

$$FNa\ x = \frac{U_{Na} / P_{Na}}{U_{cr} / P_{cr}} \times 100$$

Tipul IRA	Uosm	$\frac{Uosm}{Posm}$	$\frac{U_{uree}}{P_{uree}}$	$\frac{U_{cr}}{P_{cr}}$	U_{Na}	RFI	$PNa_{ex.}$
Prerenal	500	1,3	8	40	20	1	1%
Intrinsec	350	1,1	8	20	50	-	1%
Obstructiv	350	1,1	8	20	50	1	1%

Scăderea nivenului complementului total sau a fracţiei C'3 sugerează o IRA provocată de o GN membranoproliferativă, LES sau GN poststreptococică. Anticorpii serici care trebuiesc în acest caz urmăriţi sint: anticorpii antistreptococici (ASLO, teste streptozym), anticorpii antinucleari (LES) sau antimembrană bazală (boala Good pasture).

Radiografia toracică poate revela cardiomegalie sau congestie pulmonară, demonstrînd o supraîncărcare a volumului sanguin circulant.

La toţi pacienţii cu IRA trebuie evocată posibilitatea unei obstrucţii a căilor urinare, care dacă este probată, poate fi rapid

cerectată prin nefrectomie percutană. Din această cauză o radiografie abdominală simplă, ecografie renală şi o cistografie renală trebuiesc efectuate rapid. Pielografia retrogradă poate fi utilizată în acelaşi timp.

Modificările ECG pot reflecta modificările electrolitice (hiperkaliemie).

Biopsia renală poate fi utilizată pentru a determina cauza precisă a IRAc.

TRATAMENT

La copiii cu hipovolemie se impune refacerea volumului circulant eficace. Examenul fizic trebuie să includă aprecierea stării de hidratare.

La unii pacienţi oligurici poate fi imposibil de a distinge dacă oliguria e dată de hipoperfuzie sau de o necroză tubulară acută. Pentru aceasta este utilă determinarea osmolarităţii urinare (350 mosm/kg/H_2o), a sodiului urinar (20mEq/L), fracţia de excreţie a Na (1%).

Dacă hipovolemia este caua IRA, volumul intravascular va fi refăcut prin administrarea de sînge, plasmă sau înlocuitori (soluţii macromoleculare sau electrolitice). In absenţa pierderilor de sînge sau a hipoproteinemiei nu sînt necesare soluţii coloidale pentru reexpansiunea spaţiului intramuscular, ci numai soluţii electrolitice. Pacientul va fi urmărit prin examinarea clinică (puls, respiraţii,TA) Caterizarea vezicii urinare şi determinarea presiunii venoase centrale pot ajuta la evaluarea cazului. Dacă evaluările clinice şi de laborator indică o bună hidratare a bolnavului se poate administra un diuretic cu acţiune rapidă.

La pacienţii cu insuficienţă renală intrinsecă, valoarea diureticului în prevenirea anuriei rămîne controversată. Se ştie clar că diureticile nu au nici o valoare în anuria declarată. In schimb la unii pacienţi şi oligurici, furosemidul sau macitolul sau ambele, pot creşte rata eliminării urinei. Aceşti agenţi acţionează prin alterarea funcţionalităţii tubulare şi trebuie subliniat că o creştere a fluxului urinar nu reprezintă o îmbunătăţire a funcţiilor renale [illegible]

[illegible]

de hipovolemie, se poate administra furosemidul în doză de unică de 2 mg/kg în ritm de 4 mg/minut (pt.evitarea ototoxicității); dacă nu se obține răspuns se poate administra o nouă doză de 10mg/kg. Dacă nici după această manevră nu se obține un răspuns orice altă administrare este contraindicată.

Manitolul se introduce în doză unică de 0,5g/kg, intravenos, în timp de 30 minute, asociat sau nu cu furosemid. In lipsa răspunsului nu se mai administrează nici o doză, datorită pericolului supraîncărcării vasculare.

Restricția de lichide va fi elementul terapeutic esențial.Gradul restricției depinde de starea de hidratare. La pacientul cu anurie și cu volum intravascular normal, administrarea lichidelor trebuie limitată la 400 ml/m^2/zi (pierderile insensibile) la care se adaugă cantitățile egale cu pierderile de urină din ziua precedentă.

Pacienții cu o hipervolemie marcată reclamă o restricție mai drastică de lichide, mergînd pînă la 10 - 20 ml/kg/zi. Accesul la spațiul intravascular trebuie menținut printr-o perfuzie cu glucoză în concentrație 10 - 30%, fără electroliți, administrate prin pompă, foarte lent. Compoziția lichidelor administrate, poate fi ulterior modificată în funcție de necesitățile impuse de echilibrul acido-bazic și electrolitic. Exceptînd pacientul hiperhidrat, toate lichidele pierdute extrarenal (sîngerări, aspirații gastrice, vărsături, diaree) trebuiesc înlocuite mililitru pe mililitru cu lichide cu compoziții asemănătoare.

Hiperkaliemia (peste 6 mEq%o) poate duce la aritmie cardiacă și exitus. Este interzisă administrarea de potasiu sub formă de alimente, medicamente sau perfuzie, cît timp funcțiile renale nu sînt reluate. Modificările EKG sînt precoce și se manifestă prin unde T înalte, ascuțite și simetrice, deprimarea segmentului ST, prelungirea intervalului PR, modificări ale complementului QRS, care pot precede fibrilația ventriculară și stopul cardiac.

La copilul cu IRA, procedurile de scădere a nivelului potasiului plasmatic cînd acesta depășește 5,5 mEq%o sînt:
- administrarea de glucoză în concentrație 10 - 30%
- administrarea de rășini schimbătoare de ioni (Kayexalate) 1 g/kg, per os, suspendate în 2 ml/kg de sorbitol 70%. Sorbitolul produce o diaree osmotică care va duce la o pierdere de lichide și electroliți (majoritatea pacienților cu IRA au o hipovolemie și o creștere a nivelului total de sodiu și potasiu) și o intensificare a acțiunii rășinii la nivelul gastroduodenal. Deoarece sorbitolul 70% iritant loc

cal la nivelul rectului se poate scădea concentraţia la 20% şi creşte cantitatea la 10ml/kg. Atenţie la supraîncărcarea de volum! Această terapie se poate repeta la interval de 2 ore. Atenţie la supraîncărcare sodică! (monitorizarea ionogramei se impune).

Cînd potasemia depăşeşte 7 mEq%o se utilizează:

- gluconat de Ca 10% 0,5ml/kg intravenos, lent 10 minute. Atenţie la ritmul cardiac în timpul administrării! O scădere sub 20 mătăi/minut la copilul mare, sau 80 bătăi la sugar reclamă oprirea perfuziei.
- Bicarbonat de Na 8,4% 2mEq/kg (sau 7,5% 3 mEq/kg) intravenos. Atenţie la supraîncărcarea de volum, tetanie, HTA!
- Glucoză 50%, 1 ml/kg asociat cu insulină cardiacă 1 u.i./5 g glucoză administrată intravenos la interval de o oră. Atenţie la hipoglicemie !

Gluconatul de calciu nu reduce nivelul potasiului, dar contracarează efectele asupra miocardului. Bicarbonaţii scad nivelul potasiului prin modificările la nivel celular, iar glucoza şi insulina permit intrarea K intracelular şi scăderea nivelului extracelular. Efectul acestor măsuri durează cîteva ore. O hiperpotasemie persistentă reclamă dializă.

Acidoza moderată este obişnuit întîlnită în IRA ca rezultat al unei inadecvate eliminări a ionilor de hidrogen, amoniac dar rar reclamă un tratament. Acidozele severe (scăderea pH arterial sub 7,15, sau a bicarbonaţilor serici sub 6 mEq/l pot provoca deprimarea respiraţiei şi creşterea inotropismului cardiac şi prin urmare trebuie tratată. Datorită riscului produs de administrarea rapidă a perfuziei cu substanţe alcaline se face o tratare parţială a acidozei în parte pe cale intravenoasă, astfel încît să se atingă un pH arterial de 7,20 care corespunde unei rezerve alcaline de 12 mEq%o bicarbonaţi. Formula de corecţie este următoarea:

$$(12 - \text{RA reală}) \times G \times 0{,}3 = \text{mEq } NaHCO_3$$

Ceea ce rămîne de corectat se va efectua prin administrare orală de tablete de bicarbonat de Na sau soluţie de citrat de Na după normalizarea nivelului calciului şi fosforului.

Legat de acest fapt trebuie subliniat că o corectare rapidă a acidozei prin bicarbonat de sodiu intravenos poate determina o precipitare a tetaniei. La bolnavii cu IRA există o imposibilitate de eliminare a fosforului şi în consecinţă o hiperfosforemie cu o hipocalcemie reciprocă (mecanisme celulare). Acidoza previne declanşarea tetaniei prin creşterea fracţiei ionizate a calciului total. Corectarea rapidă a acidozei va reduce concentraţia calciului ionic rezultatul fiind producerea tetaniei.

Scanned with OKEN Scanner

Hipocalcemia este tratată prin scăderea fosforemiei. In absenţa tetaniei, calciul nu este necesar a fi administrat intravenos pentru a evita creşterea produsului Ca x P (mg% x mg%) peste 70, care este cifra critică peste care calciul se depune în ţesuturi. Scăderea fosforemiei se poate obţine prin administrarea unui gel fixator de fosfor, pentru a creşte excreţia fecală de fosfor, micşorînd absorbţia,(Amphogel, hidroxid de aluminiu, în doză de 1 - 3ml/kg/ 24 ore, oral, divizat în 3-4 prize. Doza zilnică poate fi crescută treptat pînă la scăderea nivelului fosforului la normal).

Hiponatremia rezultă de obicei din administrarea de cantităţi excesive de lichide hipotonice la un bolnav oligo-anuric. Corectarea ei se face prin reducerea aportului de lichide. Pacienţii care prezintă un Na sub 120mEq/l prezintă riscul de a dezvolta un edem cerebral şi hemoragie cerebrală. In absenţa deshidratării restricţia de apă este esenţială. Cînd Na scade sub 120mEq% el poate fi asociat la 125 mEq%o, utilizînd soluţii de NaCl 3% hipertonică şi formula:

(125 - Na real) x G (kg) x 0,6 = NaCl mEq, necesar

Stenţie la riscul expansiunii volumului circulator, HTA, insuficienţă cardiacă congestivă! Dacă aceste complicaţii se produc este necesară dializa!

Hipertensiunea arterială este produsă de boala de bază, de expansiunea volumului extracelular sau ambele. Din această cauză la pacienţţii hipertensivi este contraindicată administrarea sodiului iar lichidele trebuiesc reduse categoric.

In encefalopatia hipertensivă medicamentul de elecţie este diazoxidul, un vasodilatator care se administrează rapid (sub 10 sec.) intravenos, în doze de 5 mg/kg (maxim 300 mg). Scăderea valorilor tensionale se obţine în 10 - 20 min. Se poate repeta următoarea priză la 30 min. Se asociază administrarea furosemidului.

Pentru valori hipertensive mai puţin periculoase se face:
-restricţia de apă şi sare
- furosemid asociat cu un beta-blocant (propranolol, 1 - 2mg/kg/zi) şi vasodilatatoare.

Convulsiile pot fi rezultatul bolii de bază (LES),hiponatremiei (intoxicaţia cu apă), hipocalcemia, HTA sau chiar a stării de uremie. Trebuie făcută terapia cauzei.

Agenţii anticonvulsivanţi de tipul fenobarbitalului, fenitoin, paraldehide cu o eficacitate redusă în uremie. Diazepanul este cel mai activ medicament care controlează convulsiile. Este de reţinut că produşii lui de metabolism se elimină pe cale renală, deci poate

da fenomene cumulative la IRA.

Anemia în IRA este de regulă moderată (Hb 9 - 10g%) exceptînd sindromul hemolitic (SHU) și sîngerările masive. Anemia rezultă din expansiunea plasmatică și nu reclamă transfuzie.

La pacienții cu SHU dacă hemoglobina scade sub 7 g% o terapie substitutivă se impune. La pacienții hipervolemici există pericolul expansiunii exagerate a volumului circulant determinînd HTA, insuficiență cardiacă congestivă sau edem pulmonar acut.

Dacă transfuzia se impune se face lent (4 - 6 ore) cu sînge proaspăt (micșorînd la maxim aportul de potasiu și hipervolemie). O hipervolemie severă, impune corecția anemiei prin hemodializă.

Dieta trebuie să se restrîngă la administrarea de carbohidrați și grăsimi dacă IRA survine la un copil eutrofic. Restricțiile de Na, potasiu și apă sînt obligatorii. Dacă IRA durează mai mult de 7 zile dieta trebuie să se îmbogățească prin aport de aminoacizi administrați fie parenteral sau oral.

Indicațiile dializei sînt:
- acidoza severă
- hiponatremie și hiperpotasemie
- tulburări SNC
- HTA
- hiperhidratare
- insuficiență cardiacă

PROGNOSTICUL depinde de cauza precipitantă. In general, funcțiile renale se recuperează în insuficiențele renale produse de cauza prerenale, SHU, necroze tubulare, nefrite interstițiale. După glomerulonefrite rapid progresive, tromboze de venă renală sau necroze corticale bilaterale (SHU, șoc septic) recuperarea funcțiilor renale este mai dificilă sau uneori imposibilă.

INSUFICIENTA RENALA CRONICA

ETIOLOGIA insuficienței renale cronice (IRC) pare strîns corelată cu vîrsta la care este detectată.

La copilul sub 5 ani este consecința în special:
1.- anomaliilor anatomice - hipoplazie renală
- displazie renală
- obstrucții ale căilor urinare
- malformații ale căilor urinare

După vîrsta de 5 ani - IRC poate fi consecința:
1. - afecțiunilor renale cîșzigate:

- glomerulonefrite
- sindrom hemolitic uremic

2.- afecţiuni ereditare
- sindrom Alport
- boală renală chistică

PATOGENEZA

Privind cauzele de mai sus, rezultă că odată ce s-a atins un nivel critic în deteriorarea funcţiilor renale, progresia mai lentă sau mai rapidă spre insuficienţa renală terminală (end stage) este inevitabilă.

Mecanismele precise ale progresării deteriorării sînt neclare dar se cunosc unii factori care joacă un rol important în aceste mecanisme:

- continuare procesului imun
- hiperfiltrarea în glomerulii restanţi
- aportul de proteine şi fosfor
- proteinuria persistentă
- hipertensiunea arterială sistemică

1.Depunerea continuă de complexe imune sau anticorpi antimembrană bazală au ca rezultat o inflamaţie continuă care duce în timp la rinichiul cicatriceal.

2.Leziunea produsă de hiperfiltrare poate fi o cale patologică comună finală a tuturor leziunilor distructive glomerulare, indiferent de mecanismul iniţial al bolii renale, (teoria nefronului restant).

Odată ce o parte din nefroni devin nefuncţionali, cei rămaşi sînt supuşi unei hipertrofii structurale şi funcţionale produse, cel puţin în parte, de creşterea fluxului glomerular. Creşterea fluxului sanguin duce la o filtrare glomerulară forţată în nefronii restanţi. Această "hiperfiltrare" este benefică deoarece conservă funcţiile renale, dar poate induce lezarea acestor glomeruli prin mecanisme incomplet înţelese. Mecanismele potenţiale includ efectul direct al presiunii hidrostatice asupra integrităţii peretelui capilar determinînd o creştere a traversării proteinelor prin peretele capilar. Aceasta poate duce la modificări ale mezangeului şi a celulelor epiteliale [illegible] dezvoltării sclerozei glomerulare. Pe măsură ce [illegible] nefroni restanţi suferă din nou o creştere [illegible] [illegible] [illegible] [illegible] experimentului ale insuficienţei [illegible] [illegible] [illegible] bogată în proteine [illegible] [illegible] [illegible] arterei aferente [illegible]

fuziei glomerulare. Invers o dietă proteică scăzută diminuă forţa de filtrare şi în consecinţă întîrziind procesul de deteriorare glomerulară. Studiile la om mai recente confirmă că rata de filtrare renală e proporţională cu ingestia de proteine, şi unele studii preliminare sugerează că restricţia proteinelor din dietă poate reduce rata deteriorării funcţionale renale în cazul IRC.

4.Studii controversate pe modele de animale au sugerat că restricţia de fosfor în dietă întîrzie deteriorarea funcţiilor renale în cazul IRC. Dacă aceste efecte benefice sînt datorate unei preveniri a depunerii de fosfat de calciu în peretele vaselor şi în ţesuturi sau suprimării secreţiei de hormoniparatiroidian, a unei nefrotoxine potenţiale, nu este încă lămurit.

5.Proteinuria persistentă şi/sau hipertensiunea arterială secundară pot deteriora în mod direct peretele capilar glomerular dînd la o scleroză glomerulară şi să iniţieze chiar leziunea de hiperfiltrare.

Pe măsură ce funcţiile renale sînt deteriorate apar mecanisme compensatoare (autoreglare) care au tendinţa de a păstra în nefronii restanţi flux sanguin constant. Cînd filtrarea glomerulară scade sub 20% din normal se produce o constelaţie clinică, biochimică şi metabolică care împreună descriu starea de uremie.

Fiziopatologia acestor modificări poate fi sintetizată astfel:

1.Azotemia (acumularea de produşi de azot) semnează scăderea filtratului glomerular.

2.Acidoza produce datorită pierderii bicarbonaţilor pe cale urinară, a scăderii excreţiei ionilor de amoniu şi a radicalilor acizi.

3.Tulburări hidroelectrolitice.

- Hiponatremia se produce datorită pierderilor de sare pe cale urinară, în leziunile tubulare sau în tulburările adaptării tubulare pentru excreţia de sodiu.

- Hipernatremia se produce în anurie sau aport crescut de sodiu. O creştere a rezorbţiei de sodiu se poate produce prin hiperaldosteronism secundar în sindroamele nefrotice. Consecinţele sînt sindromul edematos cu posibilitatea instalării insuficienţei cardiace, edemul pulmonar, HTA

- Hipopotasemia se produce prin tulburări în filtraţia glomerulară, aport anormal de potasiu sau acidoză.

4.Tulburări în concentraţia urinară se produc datorită distrugerii nefronice sau a creşterii fluxului sanguin medular.

5.Osteodistrofia renală se datoreşte scăderii absorbţiei calciului intestinal datorită insuficienţei producţiei de 1,25 -dihidro-

xi = vitamina D de către rinichi. Scăderea FG conduce la retenţia de fosfor care determină hiperfosforemia cu creşterea fosforului intracelular. Aceste modificări induc o hipocalcemie datorită relaţiilor reciproce din metabolismul fosfocalcic. Hipocalcemia produsă conduce o hipersecreţie de hormon paratiroidian. Este de subliniat că osul are o creştere rapidă la vîrsta copilăriei, deci aceste modificări ale metabolismului se instalează foarte rapid şi prezintă o expresie biochimică precoce înaintea manifestărilor radiologice şi clinice care se instalează la nivelul lor la un interval scurt de timp.

6.Creşterea copilului cu IRC este încetinită datorită deficienţei în aportul proteino-caloric, a osteodistrofiei renale, acidozei după cum şi a intervenţiei altor factori încă neprecizaţi.

7.Tendinţa la hemoragii se datorează deficienţelor funcţionale plachetare la uremici şi a ureei defect cantitativ (trombocitopenie)

8.Infecţiile sînt frecvente la IRC, datorită unei funcţii granulocitare scăzute şi a unor anomalii a imunităţii mediate celular.

9.Ulceraţiile gastrointestinale pot fi întîlnite datorită hipersecreţiei acide la nivelul stomacului.

10.Pericardita şi cardiomegalia uremicului au un mecanism neprecizat.

11.HTA se datoreşte creşterii activităţii reninei plasmatice. şi a retenţiei de Na şi apă.

12.Modificările neurologice (oboseala, slaba concentrare,cefalee, slăbiciuni musculare, crampe musculare) sînt datorate tulburărilor acidobazice şi hidroelectrolitice şi a retenţiei azotate care însă explică doar în parte aceste modificări. De asemenea se mai notează o intoleranţă la glucoză în IRC explicată prin rezistenţa tisulară la insulină şi o hipertrigliceridemie datorată în special diminuării activităţii lipoproteinlipazei pancreatice.

MANIFESTARI CLINICE

La pacienţii care dezvoltă o insuficienţă renală fie prin evoluţia unei afecţiuni glomerulare, fie a unei boli ereditare, semnele bolii de bază apar înaintea manifestării insuficienţei renale. Simptomatologia proprie insuficienţei renale se instalează prin simptome şi semne nespecifice (cefalee, oboseală, anorexie, vărsături, poliurie, polidipsie, întîrzieri în creştere). La examenul fizic,bolnavul apare palid (anemie) şi pot prezenta HTA.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR

Precizează faza de insuficienţă renală. Investigaţiile includ: anemia, electroliţii plasmatici: Na, K,(hiponatremia, hiperpo-

tasemie) echilibrul acidobazic (acidoza metabolică), uree, creatinină (retenţie azotată şi nivelul funcţiilor renale), nivelul calcemiei fosforemiei şi fosfataza alcalină serică (hipocalcemie, hipofosforemie, valori crescute ale FA ca expresie a osteodistrofiei renale).

Examinarea periodică a nivelului parahormonului şi studiile radiologice osoase pot detecta precoce osteodistrofia renală.

Radiografia toracică şi ecografia cardiacă ajută în evaluarea funcţionalităţii cardiace. Statusul nutriţional poate fi caracterizat prin evaluarea periodică a proteinelor şi serinelor, transferinei şi a acidului folic şi a sideremiei. Pacientul trebuie îngrijit într-un centru medical împreună cu un serviciu de psihologie. Starea de nutriţie trebuie conservată pentru a putea suporta dializa renală şi transplantul în condiţii optime.

Stadializarea insuficienţei renale cronice se face în funcţie de scăderea filtrării glomerulare, în 3 grade:

Gradul 1 în care filtratul glomerular este cuprins între 80-20ml/min./1,73m^2. Din punct de vedere clinic semnele sînt latente, dar posibilitatea instalării osteodistrofiei renale justifică supravegherea regulată.

Gradul II Clearence-ul creatininei este cuprins între 20 - 5ml/min/1,73m^2. Se instalează tulburările de concentraţie. Trebuie aplicat tratamentul conservativ.

Gradul III Clearence-ul creatininei endogene este sub 5 ml/min./1,73 m^2. IRA este în stadiul terminal şi prezintă riscul complicaţiilor grave. E$_s$te necesară dializa sau transplantul renal.

TRATAMENTUL

1.Dieta în insuficienţa renală cronică

La copiii cu IRA rata creşterii este micşorată cînd filtrantul glomerular scade sub 50% din valoarea normală. Cauza precisă a insuficienţei de creştere este necunoscută. E$_s$te implicat un aport caloric inadecvat. Deşi nu se cunoaşte raţia calorică optimă în IRA, dar se consideră că ea trebuie să fie egală sau uşor crescută (la cei cu întîrziere în creştere), faţă de raţia corespunzătoare. Raţia poate fi îmbogăţită prin aportul unei diete nerestrictive pentru glucide (zahăr, gem, miere de albine sau polimeri de glucoză) şi grăsimi (trigliceride cu lanţ mediu) care sînt tolerate de pacient..

Cînd retenţia azotată depăşeşte 80mg%, pacienţii pot prezenta greţuri, vărsături şi anorexie. Aceste simptome rezultă din acumularea produşilor de azot şi determină o reducere a aportului de proteine. Deoarece copilul cu IRA continuă să reclame o cantitate de proteină

adecvată pentru creştere se vor administra în cantitate de 1,5/kg/24 ore şi vor fi alcătuite din proteine cu înaltă valoare biologică care se metabolizează furnizînd aminoacizi mai degrabă decît produşi azotaţi (ouă, lapte, carne de vită, peşte). Deoarece laptele de vacă are un conţinut crescut de fosfor, trebuie să fie restrîns din dietă sau să utilizeze un lapte cu conţinut scăzut de fosfor (Similac PM 60 /40) uneori în asociere cu chelatori de fosfor.)

Supus unui aport neadecvat, copilul cu IRA devine deficient în vitamine hidrosolubile. Acestea trebuiesc suplimentate. Suplimentarea de fier, zinc trebuiesc făcute cînd deficienţa este probată.Nu este obligatoriu suplimentarea în vitamine liposolubilă A, E,K.

2.TRATAMENTUL TULBURARILOR ECHILIBRULUI HIDROELECTROLITIC IN IRA

Restricţia de apă este foarte rar necesară în fazele IRC. Majoritatea copiilor cu IRC vor menţine normală balanţa sodică cu ingestia de sodiu din dietă. Unii bolnavi a căror IRC provine din evoluţia unor anomalii ale tubului, prezintă chiar o pierdere exagerată de sodiu urinar necesitînd chiar suplimentarea dietei. Din contră bolnavii cu edeme, HTA sau insuficienţă cardiacă reclamă o reducere severă a sodiului alimentar şi uneori chiat administrarea unui diuretic de ansă, (furosemid 1-4mg/kg/zi).

Insuficienţa cardiacă reclamă: reducerea HTA la normal, creşterea concentraţiei hemoglobinei la 8 - 9g%, scăderea volumului circulator prin restricţia sodată şi administrarea de furosemid, utilizare judicioasă a digoxinului. Digitalizarea se face pornind cu 1/2 din doza uzuală şi întreţinerea se face prin administrarea a 1/4 doză la intervale lungi de 48-72 ore. In caz de eşec este indicaţie de dializă.

Balanţa potasiului, de asemenea necesită a fi menţinută prin restricţie alimentară. Totuşi hiperlaliemia se poate dezvolta la pacienţii care au o IRC moderată prin aport exagerat de potasiu dezvoltarea unei acidoze severe, sau deficienţă aldosteronică (distrugerea aparatului juxtoglomerular). Hiperkaliemia poate fi controlată prin reducerea aportului dietetic de potasiu, adăugarea de agenţi alcalinizanţi sau administrarea de kayexalat o răşină schimbătoare de ioni -1g/kg/doză care leagă potasiul intestinal şi împiedică absorbţia lui.

e.Acidoza în IRC.

Acidoza care se dezvoltă în timpul IRC trebuie tratată dacă bicarbonaţii serici scad sub 20mEq prin tablete de bicarbonat de sodiu (1 tb conţine 325mg sau 650 mg bicarbonat de Na; 325 mg bicarbo-

nat de Na conţin 4 mEq bază).

4.Osteodistrofia renală

Osteodistrofia renală se manifestă biochimic prin hiperfosforemie, hipocalcemie şi creşterea fosfatazei alcaline. Fosfatemia creşte cînd filtrarea glomerulară scade sub 30% din normal. Hiperfosfatemia scade nivelul calciului datorită relaţiilor metabolice de reciprocitate. Scăderea calcemiei este elementul de declanşare a seereţiei de parathormon producînd un hiperparatiroidism secundar. Hiperfosfatemia poate fi controlată prin creşterea excreţiei fecale de fosfor prin utilizarea hidroxidului de aluminiu oral, un antiacid care leagă fosfatul la nivelul tractului intestinal. Deoarece aluminiul poate fi absorbit şi poate determina intoxicaţia cu aluminiu (osteomalacia, demenţă), este obligatorie monitorizarea nivelului aluminiului seric)

Administrarea suspensiei de carbonat de calciu este o alternativă a legării fosfatului.

Hipocalcemia poate rezulta din hiperfosfatemie, o dietă inadecvată, precum şi datorită unei scăderi a absorbţiei calciului cauzate de deficienţă în producerea de 125 - dihidroxi colecalciferol. Vitamina D este convertită în forma activă prin hidroxilarea 25 - hidroxicolecalciferolului în poziţia 1, la nivelul rinichiului. In distrugerile severe renale se produce o deficienţă în vitamina D.Terapia cu vitamina D este indicată în următoarele situaţii:

- la pacienţii care prezintă o hipocalcemie persistentă după reducerea fosfatemiei sub 6 mg/l şi adaus de calciu suplimentar (500-1000 mg/zi).
- la pacienţii cu osteodistrofie declarată care prezintă o activitate a fosfatazelor alcaline crescute şi semne radiologice evidente de rahitism. Terapia poate fi începută cu 0,25 g de dehidroxi vitamina D sau 0,05 - 0,20mg/zi dihidrotdhysterol care este metabolizat în forma activă în ficat.

Doza de vitamine este crescută progresiv pînă cînd nivelul calciului seric şi al fosfatazei alcaline se normalizează, în acel moment dozele de vitamina D se reduc la normal.

5.Tratamentul anemiei în IRC

Anemia în IRC rezultă dintr-o producere inadecvată de eritroproteină la nivelul rinichiului dar şi datorită unui aport de fier şi acid folic inadecvat. La majoritatea pacienţilor nivelul hemoglobinei se stabilizează în jurul cifrei de 6-9g%. Transfuzia nu este indicată datorită inhibării producţiei de eritropoetină şi crearea

posibilităţilor de a creşte produşii de azot. Dacă anemia scade sub 6g/l atunci o transfuzie cu masă eritrocitară poate fi administrată în doza de 10 ml/kg. Transfuzia va fi administrată lent datorită riscului supraîncărcării de volum.

6.Hipertensiunea în IRC

Urgenţele hipertensive trebuiesc tratate cu diazoxid intravenos rapid în doză de 5 mg/kg pînă la 300 mg/zi.Cînd se asociază o supraîncărcare de volum circulator se va administra furosemid 5 mg/kg în rata de 4 mg/min. Nitroprusiatul de sodiu trebuie administrat cu prudenţă datorită posibilităţii acumulării de chiocianat toxic.

Tratamentul de susţinere a HTA include: restricţia de sodiu (2 - 3 g/zi/ furosemid(1-4 mg/kg/zi) propranolol(1-4 mg/kg/zi şi hidralazina(5 mg/kg/zi).

Monoxidilul şi captoprilul, agenţi noi antihipertensivi,trebuiesc utilizaţi numai în cazul în care nu se poate controla HTA cu manevrele de mai sus, şi trebuie administrate sub dirijarea nefrologului pediatru.

7.Dozajul medicamentelor în IRC

Foarte multe medicamente sînt eliminate pe cale renală, eliminare alterată în caz de IRC.Acumularea lor în organism poate fi toxică. De aceea orice medicament administrat în cazul unei IRC trebuie fracţionată doza în funcţie de Clearence-ul creatininei(tabele speciale) şi monitorizate la nivelul concentraţiei sanghine.

IRC terminală

Dializa renală este iniţiată cînd nivelul creatininei depăşeşte 10 mg/l la copilul mare şi 4-5 mg/l la copilul sub 2 ani.

Din punct de vedere clinic, copilul trebuie să prezinte:osteodistrofie,tulburări cardiovasculare,circulatorii,acidoză severă, malnutriţie.

Hemodializa este un mijloc de menţinere a copilului în anumiţi parametri şi de pregătit pentru transplant. Complicaţiile hemodializei cuprind hipotensiune arterială, crampele musculare,greţuri,cefalee, efecte neurologice,pericardită, întîrziere în creştere,osteodistrofie precum şi poate dezvolta multiple probleme psihosociale.

Recent s-a standardizat tehnica pentru hemodializă pe termen lung utilizînd calea venei subclaviculare, sau şunturile arteriovenoase create chirurgical.

Dializa peritoneală deşi nu obţine performanţele hemodializei duce la menţinerea satisfăcătoare a nivelului creatininei şi a ureei. Actualmente majoritatea copiilor utilizează această cale.Transplantul renal este o metodă terapeutică intrată în uzul curent.

Succesul transplantului la copilul în vîrstă mai mare de 5 ani este asemănător cu cel al adultului. Sub 5 ani se obţin rezultate mai bune punîndu-se la punct schemele de tratament pentru prevenirea rejectului de grefă. Aceşti copii pot ridica multiple probleme psihologiei necesitînd o îngrijire complexă.

Scanned with OKEN Scanner

ANEMII HIPOCROME HIPOSIDEREMICE DOBINDITE (AHHD)

Carența în fier este larg răspîndită în lume; OMS estimează că în 1985, 30% din populația globului suferă de anemie, din care peste jumătate prin carență de fier. In mediile socio-economice deficitare și la copii frecvența este mai ridicată.

Etapele carenței de fier

I. Carența de debut, unde numai rezervele sînt scăzute.

II. Carența fără anemie - rezervele și fierul seric sînt scăzute.

III. Carența de fier cu anemie; în copilărie AHHD fiind cu hemoglobina sub 11 g%.

Etiologia

Schematic, carența de fier impune cercetări privind:

- erori dietetice : de rație proteică, regim excesiv de lapte de vacă, ceai, ouă proaspete, pica;
- tratamente cu : antiinflamatorii nesteroidiene, chelatoare, pansamente gastrice, KCl, cortizon, antimitotice;
- sîngerări : digestive, renale, menstre voluminoase etc;
- malabsorbție

Etiologii principale

1. Aport insuficient de fier : insuficiență alimentară, malabsorbție, nevoi crescute (alăptare, creștere).

2. Pierderi excesive : sîngerări, hemosideroză.

3. Tulburări de transport : a-și hipotransferinemie congenitală.

4. Alte cauze - 17 % din anemiile hipocrome hiposideremice dobîndite = carență idiopatică în fier.

La sugar

Carența primitivă de aport e cea mai frecventă cauză; apare între 3-18 luni, mai ales la băieți, cu încetinire staturo-ponderală agravată de tulburări digestive și anorexie; în timp apare și încetinirea dezvoltării neuromotorii și psihice, precum și predispoziția pentru infecții.

Elemente perinatale ce favorizează AHHD

Reducerea capitalului feric neonatal prin : prematuritate, gemelaritate, carență maternă, ligatură precoce a cordonului ombilical,

hemoragie prenatală. In trimestrul I de sarcină fătul se echipează zilnic cu o,5 mg Fe^{++}, în timp ce în ultimele 7o - 8o zile, fătul se încarcă zilnic cu 3 - 4 mg Fe^{++}. La naştere, la o greutate de 3ooo g., fierul heminic = 175 mg, la 5 luni = 35o mg fier heminic; nevoile zilnice = 1 mg Fe^{++}. Ligatura tardivă a cordonului ombilical aduce 4o mg.Fe^{++}(2 ml.sînge = 1 mg fier).

Insuficienţa de aport post-natal - în primul an, masa sanguină creşte de 3 ori (4oo mg.fier pentru lo kg. greutate), cu spor zilnic de o,5 - 1 mg fier pe zi; acest spor poate fi limitat de regimul lacto-făinos fără fier, prelungit peste vîrsta de 5 luni.Pentru a acoperi nevoile de fier, trebuie un aport zilnic de 8 mg.Fe^{++}, din care se absoarbe lo - 2o % (malabsorbţia poate restrînge cantitatea de fier absorbită).

Nevoi crescute, întîlnite la dismaturi, prematuri, creştere accelerată staturo-ponderală, cardiopatii congenitale cianogene.

Pierderi excesive - sîngerări prin ulceraţii rectale, boala hemoragică neonatală rău compensată, prize de sînge repetate, hemoragii digestive mici.

Alte carenţe în fier: stări inflamatorii, disproteinemii, hipocupremii.

Prevenirea carenţei în fier :

- suplimentarea aportului la gravidă;
- alimentaţia la sîn;
- diversificare la 3 - 4 luni (legume, carne , ou) ; fierul heminic de origine animală dă rezultate mai bune.

Sugari cu risc pentru carenţa în fier : prematuri, malnutriţi, gemeni, infectaţi, copii instituţionalizaţi (trebuie profilactizaţi de la 3luni cu lo mg. Fe^{++} pe zi, timp de 5o - 6o zile).

La copilul sub 15 ani

Carenţe rare - encefalopaţi, pica etc.

Nevoi zilnice fiziologice - o,8 mg. Fe^{++}/zi, în afara nevoilor menstruale.

Pierderi : digestive, epistaxis.

Deturnări de fier din circuitul heminic : hemosideroză, boli inflamatorii.

Pseudocarenţe - deşi fierul este suficient cantitativ, acesta nu participă la eritroforeză.

Manifestări clinice

Sînt reprezentate de semne necaracteristice : irascibilitate, anorexie, apatie, constant paloare a tegumentelor şi mucoaselor, splenomegalie în 1o % din cazuri (mai frecvent cînd Hb. scade sub 7,5 g%), suflu sistolic anemic, tulburări ale fanerelor, infecţii respiratorii şi digestive, dificultăţi şcolare.

Diagnostic biologic

Hemograma : hematii sub 3 - 4 milioane/mm^3 , Hb. sub 11 g%, Ht. sub 38 - 4o %.

Volum globular (8o - 95 μ^3) sub 75 - 7o μ^3

Microcite, anulocite (centrul palid), eritroblaşti periferici,

Reticulocite puţin scăzute (normal 2 - 4 %).

Concentraţia medie a Hb.eritrocitare (normal = 3o %) în AHHD este scăzută.

Sideremia scade sub 8o ± 2o gama% pînă la 3o gama% .

Capacitatea latentă de fixare a siderofilinei este crescută (N = 25o - 3ooμg%).

Coeficient de saturaţie scăzut sub 3o pg.%

Feritina scade sub 1o ng/ml (normal = 35 ng/ml).

Protoporfirina eritrocitară liberă creşte la peste 5oo gama% (N = 15o gama%).

Hipocupremie sub 1oo gama%, scăzută.

Ceruloplasmina scăzută sub 25 - 5o mg%.

Sideroblaşti puţini, absenţi în măduvă (sub 3o %).

Atrofie intestinală în alergia la laptele de vacă.

Tulburări de imunitate: factorul de inhibiţie a migrării prezent, anomalii mitocondriale limfocitare, scăderea ADN limfocitar.

Diagnosticul pozitiv se pune pe datele de anamneză clinice şi biologice.

Forme clinice

1. Hipocromia copilului cu cardiopatie congenitală, situaţie în care carenţa de fier este datorată sintezei excesive de Hb. fără aport suficient de fier.

2. Anemia cu hipocupremie a sugarului şi copilului mic cu malabsorbţie, malnutriţie, retard psiho-motor, osteoporoză.

3. Anemia hipocromă hiposideremică dobîndită a tinerelor fete - cloroza - prin pluricarenţă.

4. Pica şi ingestie de pămînt - prin mecanismul de deficit

hemoragie prenatală. In trimestrul I de sarcină fătul se echipează zilnic cu o,5 mg Fe^{++}, în timp ce în ultimele 7o - 8o zile, fătul se încarcă zilnic cu 3 - 4 mg Fe^{++}. La naştere, la o greutate de 3ooo g., fierul heminic = 175 mg, la 5 luni = 35o mg fier heminic; nevoile zilnice = 1 mg Fe^{++}. Ligatura tardivă a cordonului ombilical aduce 4o mg.Fe^{++}(2 ml.sînge = 1 mg fier).

Insuficienţa de aport post-natal - în primul an, masa sanguină creşte de 3 ori (4oo mg.fier pentru 1o kg. greutate), cu spor zilnic de o,5 - 1 mg fier pe zi; acest spor poate fi limitat de regimul lacto-făinos fără fier, prelungit peste vîrsta de 5 luni.Pentru a acoperi nevoile de fier, trebuie un aport zilnic de 8 mg.Fe^{++}, din care se absoarbe 1o - 2o % (malabsorbţia poate restrînge cantitatea de fier absorbită).

Nevoi crescute, întîlnite la dismaturi, prematuri, creştere accelerată staturo-ponderală, cardiopatii congenitale cianogene.

Pierderi excesive - sîngerări prin ulceraţii rectale, boala hemoragică neonatală rău compensată, prize de sînge repetate, hemoragii digestive mici.

Alte carenţe în fier: stări inflamatorii, disproteinemii, hipocupremii.

Prevenirea carenţei în fier :

- suplimentarea aportului la gravidă;
- alimentaţia la sîn;
- diversificare la 3 - 4 luni (legume, carne , ou) ; fierul heminic de origine animală dă rezultate mai bune.

Sugari cu risc pentru carenţa în fier : prematuri, malnutriţi, gemeni, infectaţi, copii instituţionalizaţi (trebuie profilactizaţi de la 3luni cu 1o mg. Fe^{++} pe zi, timp de 5o - 6o zile).

La copilul sub 15 ani

Carenţe rare - encefalopaţi, pica etc.

Nevoi zilnice fiziologice - o,8 mg. Fe^{++}/zi, în afara nevoilor menstruale.

Pierderi : digestive, epistaxis.

Deturnări de fier din circuitul heminic : hemosideroză, boli inflamatorii.

Pseudocarenţe - deşi fierul este suficient cantitativ, acesta nu participă la eritroforeză.

Manifestări clinice

Sînt reprezentate de semne necaracteristice : irascibilitate, anorexie, apatie, constant paloare a tegumentelor şi mucoaselor, splenomegalie în 1o % din cazuri (mai frecvent cînd Hb. scade sub 7,5 g%), suflu sistolic anemic, tulburări ale fanerelor, infecţii respiratorii şi digestive, dificultăţi şcolare.

Diagnostic biologic

Hemograma : hematii sub 3 - 4 milioane/mm^3 , Hb. sub 11 g%, Ht. sub 38 - 4o %.

Volum globular (8o - 95 μ^3) sub 75 - 7o μ^3

Microcite, anulocite (centrul palid), eritroblaşti periferici,

Reticulocite puţin scăzute (normal 2 - 4 %).

Concentraţia medie a Hb.eritrocitare (normal = 3o %) în AHHD este scăzută.

Sideremia scade sub 8o ± 2o gama% pînă la 3o gama% .

Capacitatea latentă de fixare a siderofilinei este crescută (N = 25o - 3ooμg%).

Coeficient de saturaţie scăzut sub 3o pg.%

Feritina scade sub 1o ng/ml (normal = 35 ng/ml).

Protoporfirina eritrocitară liberă creşte la peste 5oo gama% (N = 15o gama%).

Hipocupremie sub 1oo gama%, scăzută.

Ceruloplasmina scăzută sub 25 - 5o mg%.

Sideroblaşti puţini, absenţi în măduvă (sub 3o %).

Atrofie intestinală în alergia la laptele de vacă.

Tulburări de imunitate: factorul de inhibiţie a migrării prezent, anomalii mitocondriale limfocitare, scăderea ADN limfocitar.

Diagnosticul pozitiv se pune pe datele de anamneză clinice şi biologice.

Forme clinice

1. Hipocromia copilului cu cardiopatie congenitală, situaţie în care carenţa de fier este datorată sintezei excesive de Hb. fără aport suficient de fier.

2. Anemia cu hipocupremie a sugarului şi copilului mic cu malabsorbţie, malnutriţie, retard psiho-motor, osteoporoză.

3. Anemia hipocromă hiposideremică dobîndită a tinerelor fete - cloroza - prin pluricarenţă.

4. Pica şi ingestie de pămînt - prin mecanismul de deficit

enzimatic salivar(al enzimelor care conţin fier).

5. Anemia cu mielemie a sugarului - pluricarenţe, malnutriţie, rahitism; biologic există anemie cu leucocitoză, eritroblaşti periferici, hepatosplenomegalie; meçanismul patogenic este prin insuficienţă medulară şi hiperhemoliză.

Diagnostic diferenţial

1. Anemii infecţioase şi inflamatorii (din infecţii cronice, boli inflamatorii). Clinic apar semnele bolii de bază : slăbire, febră, astenie secundară. Anemia apare într-o lună de la cauza iniţială, este moderată, cu hipocromie, microcitoză, frotiu cu anizocitoză, reticulocite normale, fier seric scăzut - deturnat, coeficientul de saturare al transferinei - normal, feritinemie normală sau crescută (dacă nu este de cauză hepatică este sigur anemie hipocromă de cauză inflamatorie), absorbţia digestivă a fierului scăzut. Medulograma, după coloraţia Perls - absenţa de sideroblaşti, macrofage încărcate cu fier (creşterea fierului extraeritroblastic). Bolile inflamatorii cronice însoţite frecvent de anemie = AJR, LED, TBC etc.

2. Thalasemia minor - anemie moderată cu microcitoză; electroforeza hemoglobinei modificată.

3. Deficite nutriţionale combinate din malnutriţii, carenţe de folaţi, vitamină B-12, A, E.

4. Deficite de fier în prezenţa altor boli : policitemii cu hipoxie, boala chistică, boala celiacă, hemoliza intravasculară.

5. Sindroame asociate cu tulburări ale eritropoezei prin deficit de fier:

- hemosideroza pulmonară idiopatică, la copii între 3 - 5 ani, asociază pneumopatii repetate, uneori hemoptizii şi anemie hipocromo - hiposideremică. Diagnosticul - macrofagele pulmonare încărcate cu fier, evidenţiate în spălătura bronşică sau gastrică. explorări : izotopică = sechestrare de fier în pulmon, biopsie pulmonară. Evoluţia este spre fibroză pulmonară sau moarte prin hemoragie pulmonară masivă.

- sindromul Goodpasture asociază glomerulopatie şi hemoragie pulmonară cu hemosideroză şi anemie hipocromă,

- deficitul în transferină

- carenţa proteică

6. Hemocromatoza ereditară rară

7. Deficitul în cupru (Cupremia normală = 7o - 14o gama%)

Apare datorită aportului alimentar scăzut asociat cu enteropatie exudativă.

La copilul în creştere nevoile zilnice sînt de o,5 mg. Cu/Kg., lapte-le conţinînd o,18 mg.Cu/l; prematurul este cel mai expus la acest deficit. Alături de anemie, apare şi leucopenia cu neutropenie pentru corectarea cărora este suficient un aport de o,3 mg. Cu/Kg/zi.

Tratamentul AHHD

In primul rînd este necesară conduita profilactică a cazurilor cu risc.

Sărurile feroase nu sînt recomandate la sugar, sulfatul de fier avînd risc de intoxicaţie acută.

Doza zilnică =4-6 mg.Fe^{++}/Kg/zi. Ferronat 5 ml. = 5o mg. Absorbţia este mai bună pe stomacul gol (după mese scade la 4o %, dar toleranţa este mai bună) şi în primele 2o de zile de terapie. Absorbţia este sporită de : acidul succinic, cupru, cobalt. Efectele secundare sînt scăzute de : vitamina C, sorbitol, manitol, D-xiloza.

Toleranţa - la tratamentul per os pot apărea greaţă, crampe, diaree sau constipaţie. Cam 12 % nu tolerează fierul oral.

Eficacitate - astenia dispare şi apetitul revine după 72 ore, ceea ce sugerează reactivarea enzimatică;

- reticulocitoza la copil apare în 2 - 3 săptămîni (la adult în 5 - lo zile);

- hematocritul creşte zilnic cu 1 % iar Hb. cu o,25 g%.

Tratamentul durează 2 - 3 luni. Dacă feritinemia scade după lo zile de la întreruperea tratamentului, se reia medicaţia pentru încă 2 luni.

Tratamentul etiologic - dietetic, corectiv, al herniei asimptomatice etc.

Strategia - la sugar: diversificarea regimului alimentar la 4 luni cu legume, fructe, carne, ou, lapte îmbogăţit cu fier; la prematuri se administrează preventiv 2 mg Fe^{++} elemental/zi timp de 3 luni, după o cură de vitamina E - timp de 15 zile(carenţa de Vit.E. accentuează fragilitatea la oxidare a lipidelor membranei eritrocitare).

Rezistanţa la tratamentul cu fier - Persistenţa hemoglobinei sub 11 g% la 3 săptămîni de la începerea terapiei, evocă:

- pacient care nu urmează tratamentul

- eroare de diagnostic sau asociere morbidă nedepistată

(betatalasemie, carenţa de folaţi);

- continuă fuga sanguină;
- malabsorbţia fierului ;
- infecţii (tratamentul cauzei şi transfuzia la Hb. sub 8 g.% . In caz de eritroblastopenie tranzitorie este necesar a se adăuga folaţi, stimulatori ai fierului.

Tratamentul parenteral cu fier - este indicat în :

- intoleranţa orală ;
- pierderi prea mari de fier ;
- colita ulceroasă sau malabsorbţie.

1 ml.conţine 50 mg.Fe^{++}.

Calea de administrare - intramuscular profund(nu se administrează la femeia însărcinată şi nici în insuficienţa renală sau hepatică). Riscuri: şoc anafilactic şi colaps.

Doza zilnică este de 2 mg/kg c/zi la copil , doza totală calculîndu-se după formula:

Fe^{++} = (15 - Hb. găsită) x greutatea în kg. x 3,5 + 50%.

Inainte de administrare se face testare intramusculară cu 0,5 ml.Preparatele au şi riscuri îndepărtate:pigmentare, oncogenice.

Transfuzia este indicată cînd hemoglobina este sub 5-6 g%. Se realizează cu masă eritrocitară 4 ml/kg/c/zi x 4.

In anemiile cu etiologie cunoscută tratăm cauza.

Anemiile hipocrome hiposideremice dobîndite reprezintă o problemă de sănătate la scară mondială.

SFEROCITOZA EREDITARA MINKOWSKI - CHAUFFARD

Descrisă din 1871, doar abia în 1900 - Chauffard şi 1907 Minkowski au demonstrat creşterea fragilităţii globulare la soluţii hipotone. Azi se ştie că recunoaşterea bolii se face prin: hiperhemoliză - transmisă dominant, cu prezenţa de sferocite, reducerea rezistenţei globulare la soluţii hipotone, creşterea autohemolizei la 37°C, corectată la glucoză, retenţie splenică de hematii marcate cu Cr^{51} (splenectomia este eficace).

Marea diversitate clinică, inconstanţa semnelor biologice, au dus la ideea că S.E. este un sindrom compus din boli diferite, avînd unele caractere comune - multiple anomalii biochimice.

Frecvenţa = 1 - 3/10.000 copii. Boala se transmite autosomal dominant; bolnavii sînt heterozigoţi, purtători; starea homozigo-

tă este letală. Există şi forme sporadice - 25 % din S.E.; se poate asocia şi cu alte anomalii ale cromosomului 8.

Heterogenitatea clinică. Majoritatea cazurilor se exprimă clinic între 5 - 1o ani, dar prin polimorfismul clinic se poate manifesta la orice vîrstă.

Semnele revelatoare în 4/5 cazuri sînt reprezentate de triada anemiei hemolitice: paloare, subicter, splenomegalie. Alteori afecţiunea este depistată prin examen biologic sau prin complicaţiile sale: litiază biliară, ulcer de gambă, criza eritroblastopenică.

Formele neonatale - cu lipsa sferocitozei şi splenomegaliei tulburările diferenţiate de incompatibilitate Rh; regresează în săptămîni chiar dacă este formă zgomotoasă sau severă.

Examene paraclinice: Hematii = 2 - 5 mil/mm^3, reticulocite=3o 4o% (sau $1o^5$/mmc), alteori mai puţin.

In măduvă : linia eritroblastică sporită. Hipercatabolism hemoglobulinic: subicter cu bilirubină indirectă crescută, urobilinurie, stercobilinogen fecal crescut. Sferocite = 5 - 1o - 3o % din hematii, în strînsă legătură cu hiperhemoliza. VEM = 7o - 8o μ^3; hipercromie = 3o - 4o %(se poate întîlni şi în anemie hemolitică autoimună). Scăderea rezistenţei globulare la soluţii hipotone. este caracteristică pentru 9o % din sferocitozele ereditare (în soluţii de NaCl, hemoliza începe la 5,2 g% şi sfîrşeşte la peste 49g%). Testul autohemolizei spontane în etuvă la 37°C este fidel pentru sferocitoza ereditară, distrugîndu-se 3o - 4o % din hematii(în sîngele normal recoltat pe anticoagulant, la 37°C, în etuvă, timp de 48 ore, se distrug numai 4 % din hematii); se corectează la adaosul de glucoză.

Semiviaţa sferocitelor = 7 - 15 zile, iar sechestrarea este exclusiv splenică.

Alte date : uneori creştere uşoară a Hb.F; activităţile enzimatice ale hematiei crescute proporţional cu reticulocitoza; unepri anomalii ale proteinelor membranei plachetare, mai rar modificări ale factorilor coagulării şi complexului protrombinic; colesterolemie scăzută; testul Coombs negativ.

Evoluţia S.E. congenitale

56 % din forme au toleranţă medie, bună;

15 % excelentă, iar 29 % au toleranţă rea, cu crize severe şi semne generale ca : febră, stare de prostraţie, dureri abdominale, anemie. In formele cronice apar : astenie, oboseală.

Fiziopatologie : există un deficit al lipidelor membranare ale hematiilor care se ameliorează după splenectomie.

Definitorie pentru sferocitoza ereditara este prezenţa unui deficit de proteină membranară (spectrină) la electroforeza pe gel poliacrilamid - întîlnită la 5o % din cazuri.

Americanii au raportat existenţa unei anomalii moleculare şi anume o tulburare de interacţiune între proteina 4.1 şi spectrină întîlnită la 1/3 - 1/2 din cazuri şi descrisă ca tipul I de sferocitoză ereditară.

Japonezii descriu un deficit în proteina 4.2 - întîlnit în altă varietate de sferocitoză ereditară.

Alte anomalii de membrană :

- perturbarea schimburilor cationice ale hematiei (K^+,Na^+), tulburări ale activităţii Ca^{++} , ATP -azelor.

Apar tulburări ale metabolismului energetic prin anomalii ale glicolizei.

Sferocitele sînt hematii mici, rigide. Rolul splinei este capital, hematiile fiind distruse în microcirculaţie (hipoxia locală duce la acidoză lactică locală şi la distrugerea hematiilor).

Tratament

In formele grave - splenectomie la copii peste vîrsta de 5 ani.

Rezultate : dispare anemia, se corectează tulburările de creştere, dispar puseele de hemoliză, durata de viaţă a G.R. rămîne inferioară normalului, sferocitoza scade puţin. Hemograma arată : corpi Joly, anizocitoză, acantocitoză.

Există risc crescut pentru infecţii şi septicemii cu pneumococ sau meningococ.

Alte tratamente : transfuzii în crize grave sau eritroblastopenii grave; administrare de acid folic şi folinic.

ANEMIA HEMOLITICA PRIN DEFICIT DE GLUCOZO-6-FOSFAT DEHIDROGENAZA -

Este cea mai frecventă anemie hemolitică prin deficit enzimatic al hematiilor.

Obişnuit sînt semnalate două forme :

- episodul hemolitic indus de infecţie sau unele droguri;
- anemia hemolitică cronică nesferocitară.

Deficitul de G6PD este o eroare înnăscută a unui număr anormal de alele ale genei responsabile de sinteza moleculei enzimatice. Enzima normală, prezentă la cele mai largi populaţii, este notată $G6PD^+$ O variantă normală, notată $G6PDA^+$ este comună negrilor

americani.

In prezent, peste 100 de variante ale enzimei au fost descrise, asociate cu spectrul bolii hemolitice.

1.Anemia hemolitică prin deficit de G6PD, indusă de droguri.

Sinteza G6PD a hematiei este determinată de gene, localizate pe cromosomul X, boala dezvoltîndu-se la băieţi (13 % din bărbaţii negri americani şi 2 % din negrese au enzime mutante G6PD). Activitatea enzimatică este deficitară, sub 1,5 - 5 % faţă de cea de la normal. Un procent de 5 - 40 % din italieni, greci, orientali, africani au variante notate G6 PD B^- (G6PD mediteranean).

Activitatea enzimatică G6PD la femeile homozigote sau bărbaţii heterozigoţi este sub 5 % din activitatea normală.

Femeile heterozigote au două populaţii de hematii (una normală, alta deficitară) fapt care le împiedică de a realiza boala după expunere la drog.

Obişnuit, hemoliza apare în 48 - 96 ore după drogul cu proprietăţi oxidante. Este citat şi "favismul" din bazinul mediteranean.

Gradul severităţii hemolizei ţine de agentul îngerat şi de severitatea deficitului pacientului. In cazuri severe Hb.scade la 2 - 5 g %, rar cu deces prin severitatea hemolizei. Infecţiile pot realiza hemoliza.

Există o formă neonatală cu hiperbilirubinemie şi icter nuclear, semnalată la greci şi chinezi, prin deficit G6PD B^- sau varianta Canton.

De reţinut că hematiile tinere, bogate în G6PD(într-un procent mai mare) dau forme de hemolizá mai puţin severe. De asemenea, gravida care consumă droguri (sulfamide sau expunere la naftalină) poate transmite deficitul fătului, care face anemie hemolitică şi icterul după naştere.

Laborator:

- hemoglobinemie scăzută (în formele severe 2 - 5 g %) şi hemoglobinurie prezentă;
- hamatii cu corpi Heinz;
- teste de evidenţiere cantitativă a G6PD şi a variantelor prin analizá eritroforetică.

Tratament :

-preventiv - pentru cei cu deficit enzimatic cunoscut;

- transfuzii de sînge ;
- revenire spontantă.

2. Alte anemii hemolitice asociind deficit de G6PD la substanţe oxidante

Forma cronică apare prin deficite severe de G6PD, cantitative, de activitate sau de stabilitate enzimatică.

Ocazional, în bazinul mediteranean, în varianta G6PD B⁻ apar forme cronice cu transmitere recesivă X linkată, care se manifestă la ingestia de droguri oxidante.

Splenectomia poate avea efect.

Alteori, forme cronice de anemie nesferocitară au fost raportate în asociere cu deficite ale glutationului sau glutation peroxidazei la unii nou-născuţi.

Principalele cauze declanşante ale anemiei hemolitice acute prin deficit de G6PD sînt:

- analgezice: Aspirină, Paracetamol, Piramidon;
- sulfamide şi sulfone
- antipaludice : Primachina, Quinacrina
- antibacteriene nesulfonamide : furazolidon, nitrofuran, cloramfenicol, PAS.
- diverse : Naftalina, Vitamina K, Albastru de metil, Fenilhidrazina, Chinidina, Chinină, intoxicaţii cu plumb.
- acidoza diabetică
- infecţii bacteriene şi virale (hepatită, febră tifoidă, leptospiroze, rikettsioze).

Lista este importată pentru formele latente, fără manifestări clinice şi hematologice.

THALASEMII

Sînt hemoglobinopatii situate geografic diferit :

- beta-thalasemiile în bazinul mediteranean ;
- alfa-thalasemiile la asiatici, în extremul Orient.

Defectul este cantitativ şi constă în diminuarea sintezei lanţurilor globinei, compensată imperfect.

Beta-thalasemia se datorează inhibării sintezei lanţurilor beta ale globinei, înlocuite cu lanţuri gama şi δ (în acest fel creşte Hb.F şi Hb.A_2).

In alfa-thalasemie lanţurile alfa, a căror sinteză este inhibată, sînt înlocuite cu un singur fel de lanţuri (beta$_4$ sau gama$_4$).

Există trei forme de beta-thalasemie: majoră, intermediară şi minoră.

1. Beta-thalasemii - forma majoră

Hemoglobina A, tetramer-alfa$_2$-beta$_2$, este sintetizată extrem de puţin sau deloc în formele majore; ca urmare, hematiile sînt foarte hipocrome şi microcitare. Excesul de lanţuri alfa induce oxidări anormale, care determină moartea celulelor, eritropoeza ineficace.

Prin lanţurile gama apare exces de Hb.F.

Depistarea bolii se face după 2 luni, pînă la 18 luni; copilul este palid, cu retard al creşterii, hepatosplenomegalie.

Inaintea efectuării transfuziei, diagnosticul se afirmă prin :

- mare hipocromie şi microcitoză;
- poikilocitoză (dacriocite, schizocite, celule ţintă);
- frecvenţa punctaţiilor bazofile şi hematii rare, mari, intens hipocrome (leptocite).

Reticulocitele nu sînt prea crescute.

După splenectomie, în periferie eritroblaştii imaturi reprezintă majoritatea celulelor nucleate.

Leucotrombograma evidenţiază hiperleucocitoză şi normoplachete (după splenectomie trombocitoza se poate complica cu tromboză).

Medular există eritroblastoză majoră (raportul elementelor mieloide/elemente eritroblastice este sub 0,1) cu maturare în stadiul G$_1$ a eritroblaştilor.

Electroforeza Hb.arată :

Hb.F = 60 - 90 %, Hb A$_2$ = normal sau scăzută. Bilirubina indirectă este sporită, haptoglobina redusă, urini negre prin mezobilirubină.

Durata de viaţă a hematiilor se reduce la 6 - 19 zile (normal 30 zile). Sideremia şi saturaţia transferinei sînt crescute.

Efectele generale ale anemiei:

Sectorul eritropoetic monopolizează o mare parte din metabolism şi anoxia cronică produce o stare generală gravă, ajungîndu-se la deces între 2 şi 5 ani, cu anemie extremă. Insuficienţa cardiacă, retardul masiv al creşterii şi dismorfiile majore sînt corectabile azi prin transfuzie, menţinînd Hb. peste 9 g.%.

Pubertatea este întîrziată.

Expansiunea medulară cuprinde zone sărace în activitate mieloidă : bradimetacarpie şi falange, oasele lungi au corticala

subţiri, coastela au posterior exostoze, faţa şi craniul sînt modificate (craniu în turn,ooselat frontal şi occipital, diploe lărgită, aspect de perie, anomalii stomatologice).

· Complicaţii :

- Hepatopatii ,prin sediul de eritropoeză extramedulară în caz de hipotransfuzie, fibroză, mai ales după splenectomie, litiaza biliară.
- Cardiopatii, iniţial datorită anemiei. Miocard o patie congestivă.
- Patologie endocrină - posibil diabet.
- Infecţii - hiperplenism, risc infecţios prin splenectomie.
- Infecţii- HBV, CMV.
- Tromboembolii-

a. Beta-thalasemia intermedia

Definiţie pur clinică, Hb. între 6 - 9 g.%

Oamenii depăşesc vîrsta de 25 ani; apar la heterozigoţi.

b. Beta-thalasemia minor

este o formă heterozigotă cu anemie discretă (Hb. = 10 - 11 g.% la femei şi respectiv 12 - 13 g.% la bărbaţi). Apare hipocromie cu reticulocitoză. HbA_2 este peste 3,5 %, iar Hb.F între 1 şi 5%.

c. Beta-thalasemia silenţioasă este inaparentă clinic, iar $Hb.A_2$ este normală.

Clasificarea alfa-thalasemiei :

Se exprimă pentru forme clinice :

a) anasarca fetală de Bart, prin absenţa totală a genei alfa, care duce la deces fetal.

Hb.Bart = $gama_4$ = 80% şi Hb.$beta_4$ = 10%

b) Hemoglobinoza H.

Seamănă clinic cu manifestările date de hemoglobinele instabile.

c) alfa-thalasemia minor (alfa-tal 1) este datorată anomaliilor unei gene (situate alături sau pe cromosomi diferiţi)

d) alfa-thalasemia silenţioasă (alfa tal 2)

este vorba de trei gene alfa normale

e) Alfa-thalasemia dobîndită din hemopatii maligne; este prezentă H.H.

Concluzii: activarea sintezei lanţurilui gama şi HbF, aportul mai mult influenţă unor molecule ca hidroxiureea devine foarte interesantă pe plan terapeutic.

Eritropoietina recombinantă va putea fi de utilitate te-

rapeutică la pacienţi cu beta-thalasemie.

In prezent terapia constă în transfuzii şi chelare feri-că cu Desferal.

Posibilităţi în viitor prin inginerie genetică.

ANEMII HEMOLITICE AUTOIMUNE

Sînt cauzate de distrucţia hematiilor prin autoanticorpi eritrocitari (A.A.E.).

A.A.E. sînt imunoglobuline elaborate de bolnav, dirijate contra determinanţilor antigenici ai grupelor sanguine eritrocitare prezenţi pe membrana hematiilor. Evidenţierea acestor autoanticorpi se face prin testul Coombs direct pozitiv. Unii anticorpi sînt activi la cald (37°C), iar alţii la rece(între 0 - şi 25°C)

Unele anemii hemolitice autoimune sînt primitive izolate, în timp ce altele sînt simptomatice (în hemopatii limfoide, colagenoze, viroze) sau produse de medicamente. Hemoliza poate fi intravasculară sau tisulară, poate fi acută sau cronică.

Fiziopatologie

Autoanticorpii eritrocitari sînt numiţi compleţi cînd distrug (hemolizine) sau aglutinează (aglutinine) hematiile, acţionînd fără intermediari.

Autoanticorpii eritrocitari incompleţi blochează situsurile antigenice ale hematiilor, le sensibilizează, dar nu le distrug ; distrugerea va avea loc în celulele sistemului fagocitar, fie chiar şi prin intervenţia complementului.

Autoanticorpii la cald sînt incompleţi, cei la rece sînt aglutinine. Ei sînt Ig G sau Ig M, excepţional pot fi Ig A sau Ig D. Recunoaşterea lor se face prin imunoseruri polivalente, antiglobuline umane.

Aglutininele se fixează pe situsuri la autoanticorpii incompleţi pe situsurile antigenice ale sistemului Rh, iar hemolizinele pe sistemul P. Excepţional, se pot fixa pe alte sisteme (ABO,MN,Pr.etc)

Complementul poate fi implicat în hemoliză.

Evidenţierea autoanticorpilor eritrocitari se face prin testul Coombs direct, pentru autoanticorpii la cald - pozitiv.

Sînt şi teste de sensibilizare, care evidenţiază şi aglutinine la rece Ig M. Sînt şi Ig G bifazice.

Mecanismul hemolizei :

Prezența autoanticorpilor eritrocitari în ser nu înseamnă obligatoriu hemoliză.

Diagnosticul de anemie hemolitică autoimună pretinde pe lîngă autoanticorpi și anemie.

In anemia hemolitică autoimună cu autoanticorpi eritrocitari la cald, incompleți, de tip Ig G, are loc, prin autoanticorpi la suprafața membranară, doar o sensibilizare a hematiei, care se distruge prin unul din mecanismele de mai jos:

- complementul activat pînă la C_9
- leucocitele care atrag hematiile sensibilizate
- hematiile însele fagocitate.

Tabloul clinic

1. Anemii hemolitice autoimune acute

a) Anemii hemolitice autoimune cu aglutinine la rece cresc ute :

- Pneumonia atipică primară prin agentul Mycoplasma pneumoniae apare la două săptămîni după primele semne respiratorii. Tabloul este de hemoliză intravasculară foarte marcată, fără splenomegalie. Testul Coombs este pozitiv pentru autoanticorpi eritrocitari, de tip Ig M, de tip policlonal cu lanțuri mixte K și delta și cu fixare de complement. Titru sporit peste 1/512.

Evoluția rapidă, benignă, ameliorată de corticoterpie.

- Mononucleoza infecțioasă cu aglutinine la rece de specificitate I, dar și alți autoanticorpi eritrocitari de tip Ig G activi la rece, sensibilizînd hematia și Ig M este aglutinant prin specificitate anti Ig G.

- Alte viroze : virus gripal A, virus urlian, citomegalovirus.

- Hemoliza acută a copilului mic tip Lederer - Brill - anemie hemolitică autoimună cu aglutinine la rece, post-virală; este în 30 - 40 % din cazuri brutală și impresionantă; se remite rapid prin cortizon.

b) Anemii hemolitice autoimune acute cu hemolizine crescut

Se caracterizează prin hemoliză la rece datorită hemolizinelor care sînt de origine neelucidată, cu tablouri dramatice de hemoliză intravasculară. Testul Coombs direct de tip complement este pozitiv. Activitatea hemolizantă de către anticorpi serici de tip Ig G nu apare decît după fixare de anticorpi la rece și încălziți la 37°.

Specificitatea este P şi anticorpii nu recunosc decît hematiile P_1 şi P_2.

Pare de etiologie virală; în trecut era implicat luesul.

c) Anemii hemolitice autoimune cu autoanticorpi eritrocitari calzi, incompleţi.

Sînt rare în copilărie.

Terapie

Se realizează cu Prednison, 1,5 mg/kg c/zi.

Se practică transfuzii în ameninţări vitale (Hb.sub 4 g%), dar cu hematii spălate, fenotipate, testate.

Uneori tubulopatia acută rezultată din hemoliza intravasculară poate cere hemodializă.

2. Anemii hemolitice autoimune subacute sau cronice.

a) Anemii hemolitice autoimune cu autoanticorpi reci - pot fi primitive sau legate de o patologie asociată.

- Boala aglutininelor reci (BAR) la adult se caracterizează prin paloare, urini închise la culoare, subicter, acrocianoză.

Imunologic apar aglutinine reci de tip Ig M monoclonale, lanţuri K, specificitate anti I. Evoluţia este cronică.

Prednisonul are efect terapeutic.

- Anemie hemolitică idiopatică cu Ig G reprezintă peste 30 % din anemiile hemolitice autoimune. Se întîlneşte după 40 de ani. Debutul este insidios.

Hb. ajunge la valori de 4 - 5 g %. Anemia este macrocitară, cu hiperreticulocitoză, adesea însoţită de splenomegalie, litiază biliară.

Medulograma evidenţiază reacţie eritroblastică pseudomegaloblastică.

Măduva poate deveni diseritropoietică şi în periferie reticulocitele scăzute.

Testul Coombs de tip Ig G este pozitiv, mai rar şi cu complement.

Se cer eliminate stări maligne.

Tratamentul este prelungit, cu Prednison - 1 mg/kg c/zi; alteori este necesară Ciclosporina.

Anemii hemolitice autoimune secundare

Se întîlnesc în :

1. Patologia limfoidă :

- Leucemia limfoidă cronică se complică cu anemie hemolitică autoimună în 15 % din cazuri, cu autoanticorpi eritrocitari de tip Ig G şi complement; poate fi asociată şi cu trombopenie;

- Limfoame nonhodgkiniene asociază rar anemii hemolitice autoimune, mai ales cele cu malignitate redusă;

- Boala Hodgkin - anemia hemolitică autoimună este rar asociată, în 1 - 2 % din cazuri;

- Limfangiopatia imunoblastică difuză - frecvenţa asocierii anemii-hemolitice autoimune este de 60% ;

- Alte situaţii oncologice complicate cu anemie hemolitică autoimună : mielom multiplu, tumori epiteliale;

- Boli de sistem, conectivite şi boli autoimune :

a) în LED (după ani de evoluţie)

b) tiroidita Hashimoto

c) SIDA

- Medicamente: Metil-DOPA (folosit în tratamentul HTA dă în 2o - 3o % din cazuri anemii hemolitice autoimune cu test Coombs pozitiv), Diclofenac, Cimetidină, Teniposid.

Anemii hemolitice cu test Coombs negativ au fost descrise de Boccardi; la acestea au fost detectaţi autoanticorpi tip Ig A.

ANEMII MEGALOBLASTICE

Anemiile megaloblastice se caracterizează prin prezenţa megaloblaştilor în măduvă şi a macrocitelor în sîngele periferic.

Două deficienţe deţin 95 % din totalul anemiilor megaloblastice în copilărie :

- deficienţa în vitamina B-12
- deficienţa în acid folic.

Alte cauze constau în deficienţe în acidul ascorbic, tocoferol, vitamina B-1.

Cauzele anemiilor megaloblastice

I. Deficienţe în vitamina B-12

1. Aport inadecvat în vitamina B-12 prin :

a) dieta (sub 1 mg/zi): alimente vegetariene, malnutriţie;
b) deficienţe mature în laptele de femeie.

2. Deficite de absorbţie :

a) insuficienta secreţie de factor intrisec (cantitativă, calitativă);
b) anemia pernicioasă juvenilă (autoimună);
c) anemia pernicioasă juvenilă prin endocrinopatie ;
d) anemia pernicioasă juvenilă cu deficit de Ig A;
e) boala mucoasei gastrice (corozivă sau prin gastrectomie).

3. Insuficienţa absorbţiei în intestinul subţire

a) malabsorbţie specifică pentru vitamina B-12
- factor intrisec anormal ;
- suferinţă ileală (sindrom Imerslung-Grasbeck);
- ingestie de chelatori (fitaţi, EDTA, calciu).

b) boli intestinale cauzate de malabsorbţie: rezecţii, ileite regionale, TBC ileală, limfosarcom, insuficienţă pancreatică, sindrom Zollinger - Ellison, boala celiacă.

c) competiţie pentru vitamina B-12 :
- diverticuloză, fistule, stricturi, sclerodermie ;
- infestare cu Difilobotrium latum.

4. Deficienţe în transportul vitaminei B-12
deficienţă congenitală a transcobalaminei II, tranzitorie şi parţială.

5. Dezordini în metabolismul vitaminei B-12
- Congenitale : deficite enzimatice ale aciduriei metilmalonice, homocistinurie ;

- cîştigate : boli hepatice, malnutriţie.

II. Deficienţe în folaţi

1. Aport inadecvat:

a) sărăcie, ignoranţă

b) malnutriţie

c) metode de preparare a alimentelor (scad 4o % folaţii)

2. Absorbţie deficitară :

- congenitală, izolată;
- dobîndită : steatoree, gastrectomii, divertiículi intestinali, rezecţii, boala Whipple, limfom, antibioterapie, droguri (barbiturice, contraceptive, etanol, etc.).

3. Consum exagerat :

- creştere rapidă (prematur)
- hemolize cronice
- tumori maligne
- hipermetabolism (infecţii, ciroze etc.).

4. Dezordini ale metabolismului acidului folic

a) Congenitale :

- deficitul dihidrofolatreductazei;
- deficit în glutamat farminotransferază

b) Dobîndite :

- dificultăţi de utilizare : antagonişti ai acidului folic (vitamina K, Trimetoprim, Pentamidină)
- deficienţe în vitamina B-12
- alcoolism
- boli hepatice

5. Creşterea excreţiei : boli cronice, boli hepatice

Deficienţe de vitamina B-12

In deficitul de transport prin anomalie a transcobalaminei II (principalul sistem de transport al vitaminei B-12), boală autosomal recesivă, manifestările apar la 3 - 5 săptămîni de vîrstă, cu insuficienţa creşterii, vărsături, diaree, pancitopenie instalată progresiv, megaloblastoză medulară; răspuns prompt la administrarea intramusculară a vitaminei B-12 (1ooo gama).

Anemiile pernicioase congenitale au histologia gastrică normală, dar factorul intrinsec este absent, HCl normal, testul Schilling scăzut, anticorpi antifactori intrinseci şi anticelule parietale absenţi în ser.

Anemia pernicioasă juvenilă autoimună cu atrofie de mucoasă, factor intrinsec absent, aclorhidrie, test Schilling descrescut

anticorpi antifactor intrinsec şi anticelule parietale prezenţi în ser, asociat cu LED, deficienţe de Ig A, endocrinopatii în fratrie.

In alte anemii pernicioase neimune sînt şi proteinurii şi malabsorbţie.

Se face terapie cu vitamina B-12, 1ooo gama săptămînal, apoi lunar.

Clinica anemiei megaloblastice

Debutul este insidios, prin paloare, letargie, oboseală, anorexie, limba roşie, glosită, episoade diareice sau diaree continuă.

In deficitul de vitamina B-12 se găsesc semne de degenerare dorsolombară a cordoanelor spinale : parestezii ale mîinilor şi picioarelor, cu degenerare a căilor laterale şi posterioare spinale, ataxii, Romberg pozitiv. Se pot dezvolta pareze spastice.

Diagnostic

Modificări ale hematiilor

Hb. redusă, VEM mare, ovalocite, anizocitoză şi poikilocitoză, inele Cabot, corpi Jolly, punctaţii bazofile.

Leucocitele sînt reduse (3ooo - 4ooo/mm^3), neutrofilele hipersegmentare, cu 4 - 5 lobi.

Trombocitele sînt modest reduse ($5o^3$ - $18o^3/mm^3$).

Medulograma are aspect megaloblastic, cu :

-celule mari, nucleu mare, citoplasmă maturizată în raport cu nucleul (disociaţie nucleo-citoplasmatică);

- mitoze frecvente, anormale; celule trinucleate, semne de diseritropoeză;

- metamielocite ;

- hipersegmentare, megacariocite cu nucleu lobat.

In mod normal, nivelul vitaminei B-12 în ser este de 2oo - 8oo pg/ml., folaţii în ser 5 - 6 ng/ml, iar folaţii în hematie 75 - 64o ng/ml.

Testul Schilling constă în administrarea de vitamina B-12 care se elimină normal în urină, lo - 35 % din doză în 24 ore ; în tulburări de absorbţie a vitaminei B-12 se elimină sub 3 %.

Pentru diagnostic se determină şi aciditatea gastrică după stimulare histaminică; biopsie intestinală şi examen baritat.

Pentru deficitul de acid folic se investighează şi o eventuală malabsorbţie şi se face endoscopie.

Tratamentul :

In deficienţele de vitamina B-12 tratamentul activ constă în administrarea de 5o - 1oo gama în injecţii. Reticulocitele cresc a 3-a - a 4-a zi, atingînd un maxim în 6 - 8 zile. Megaloblastoza medulară se repară după 72 ore.

In deficienţa de acid folic se obţine un răspuns optimal la 1oo - 2oo gama/zi după ce s-a folosit vitamina B-12.

Este necesar tratamentul cauzal.

După administrarea de acid folic, în 72 ore cresc reticulocitele, Hb. revine la normal în 2 - 6 săptămîni; megaloblaştii medulari scad în 24 - 48 ore, dar rămîn prezenţi încă cîteva zile. Dacă nu se tratează cauza, se produc recidive.

Scanned with OKEN Scanner

INSUFICIENTELE MEDULARE

Insuficienţele măduvei hepatopoietice se pot manifesta prin afectarea unei singure linii (eritroblastică, mieloidă sau megacariocitară) sau pe toate trei liniile (pancitopenie cu hipoplazie sau aplazie medulară).

Insuficienţele medulare pot fi produse prin invazie de celule neoplazice sau nu.

Clasificare

I. Insuficienţa unei singure linii
   a) Linia roşie :
      - Congenitale :
         - anemia Blackfan - Diamond
         - sindromul AAEE
         - anemia diseritropoetică congenitală
      - Dobîndite :
         - eritropenii tranzitorii
         - eritroblastopenia idiopatică a copilului (tranzitorie)
         - secundare drogurilor, infecţiilor, malnutriţiei, hemolizei cronice(prin parvovirus),timoamelor.
   b) Linia albă :
      - Sindromul Schwachman - Diamond
      - Agranulocitoza genetică infantilă (boala Kastmann)
      - Disgenezia reticulară
   c) Plachete :
      - Trombocitopenia amegacariocitară congenitală (Sindromul Tar).

II. Insuficienţe medulare pe trei linii (pancitopenie)
   a) Congenitale :
      - Anemia Fanconi (asociată sau nu cu dezordini cromosomiale)
      - Anemia aplastică familială (fără dezordini cromosomiale şi fără malformaţii)
      - Diskeratoza congenitală
      - Sindromul Dubowitz (anomalii congenitale, întîrziere mentală şi anemie aplazică).
   b) Dobîndite :
      - Idiopatice
      - Secundare.

Scanned with OKEN Scanner

Vom descrie cîteva dintre ele.

1. Anemia Blackfan - Diamond

Este o afecţiune rară, cu transmitere autosomal dominant sau recesiv.

Clinic se manifestă prin anemie şi paloare din primele 3 luni de viaţă extrauterină (în 25 % din cazuri apare de la naştere; în65 % din cazuri este evidentă pe la 6 luni).

Leucocitele şi trombocitele sînt în limite normale.

In 25 % din cazuri există o asociere cu deficite congenitale : talie mică, anomalii ale degetului mare (absenţă, bifiditate, trifalangie), anomalii scheletice, defecte congenitale cardiace minore etc.

Cromosomii sînt normali. Hepatosplenomegalia lipseşte.

Diagnostic pozitiv

Anemie, reticulocitopenie, hemoglobina F. sporită. La medulogramă se constată absenţa precursorilor eritroizi, cu sporirea normoblaştilor bazofili.

Diagnostic diferenţial

Se face cu eritroblastopenia tranzitorie a copilului.

Tratament

- Prednison, 2 mg/kgc/zi, timp îndelungat ;
- Hormoni androgeni - Decanofort, 1 mg/kgc, săptămînal
- Ciclofosfamidă, 2,5 mg/Kgc;
- Ciclosporină A ;
- Ser antilimfocitar ;
- Transfuzii de masă eritrocitară şi chelare feriică ;
- Eventual transplant medular.

Prognostic :

- In 6o - 7o % din cazuri se obţine remisiune sub doze mari de cortizon ;
- 25 % din cazuri sînt fără răspuns la corticoizi.

Decesul se produce prin hemosideroză, infecţii sau leucemie.

1. Anemiile cu diseritropoieză congenitală

Cuprind un grup de anemii cu eritropoieză ineficientă (moartea eritroblaştilor în măduvă) şi anomalii morfologice specifice, care constau din precursori intramedulari ai hematiei mult cresouţi şi multinucleaţi.

Se descriu patru tipuri.

Tratamentul lor constă în splenectomie, administrare de

vitamina E în tipul II, chelatori ai fierului (Deferoxamină).

3. Eritroblastopenia tranzitorie

Poate fi idiopatică sau secundară.

Cea idiopatică se produce prin inhibiţia unităţilor formatoare a seriei eritroide (BFU - E) şi a coloniilor formatoare de serie roşie (CFU - E).

Eritroblastopeniile tranzitorii secundare pot fi produse de :

- droguri: Cloramfenicol, Penicilină, Fenobarbital;
- infecţii virale, infecţii determinate de Mycoplasma pneumoniae, septicemii ;
- malnutriţie ;
- anemii hemolitice cronice : sferocitoza ereditară, drepanocitoza, beta-talasemia, hemolize dobîndite prin parvovirus.

4. Anemia aplastică

Este o insuficienţă medulară cu marcată scădere sau absenţă a elementelor formatoare medulare, pancitopenie periferică fără splenomegalie sau hepatomegalie.

Poate fi congenitală sau dobîndită.

Pancitopenia indică anemia aplazică ca boală medulară sau hipersplenismul.

Clinic, anemia aplazică se manifestă prin : paloare datorită anemiei, purpură şi sîngerări prin trombopenie şi infecţii prin leucopenie (nu totdeauna prezente concomitent).

In măduvă elementele hemato-formatoare sînt înlocuite cu celule reticulare, plasmocite, mastocite; megacariocitele, mielocitele şi normoblaştii pot fi absenţi.

Diagnosticul se bazează pe :

a) anamneză pentru droguri, toxice, radiaţii, incidenţa familială;

b) numărătoarea de reticulocite şi granulocite ;

c) cercetarea anticorpilor antinucleari, factorului reumatoid, testelor hepatice ;

d) determinarea nivelului seric al acidului folic şi vitaminei B-12;

e) medulograma, biopsie medulară ;

f) citogenetica - după stimulare cu mitogeni ;

g) serologie virală pentru virusul A al hepatitei(mai ales);

h) testul Ham, pentru excluderea hemoglobinuriei paroxistice nocturne;

- i) examene radiologice pentru anomalii scheletice.

A. Anemii aplastice congenitale

Anemia Fanconi

Se însoţeşte de malformaţii congenitale; se transmite autosomal.

Se caracterizează prin pancitopenie, dezvoltîndu-se între 4 - 12 ani (rar mai tîrziu). Puţini bolnavi au anemii izolate sau citopenii pe două serii. Paraclinic se constată macrocitoză, hemoglobina F crescută, prezenţa antigenului-i-caracteristic anemiei Fanconi.

Medulograma evidenţiază hipocelularitate şi infiltraţie grasă, cu insule izolate de precursori eritroizi.

Se însoţeşte de anomalii congenitale de pigmentare a pielii "café au lait", statură mică, anomalii scheletice, hiperflexie, hipogenitalism, microcefalie, microftalmie, strabism, nistagmus, anomalii oculare, retardare mentală, malformaţii renale şi cardiace, surditate. 25 - 50 % din cazuri nu au malformaţii. Pot exista dezordini cromozomiale (casuri etc.).

S-a constatat o incidenţă sporită a leucemiei mono-sau mieloblastice.

Diagnosticul diferenţial se face cu :

- anemii aplazice dobîndite ;
- leucemii cu hipoplazie medulară ;
- sindromul TAR.

Prenatal, diagnosticul se poate pune pe celule cultivate din lichidul amniotic şi/sau pe biopsia vilozităţilor coriale.

Terapia de necesitate implică transfuzii de masă eritrocitară, concentrat plachetar sau leucocitar. In rest, se efectuează terapie combinată cu steroizi şi androgeni (2 - 4 mg/kgc/zi).

Transplant medular.

B. Anemia aplazică dobîndită

Poate fi idiopatică sau secundară. 50 % din anemiile aplazice dobîndite sînt idiopatice.

Cele secundare pot fi cauzate de :

- Droguri : - sînt cunoscute ca aplaziante Purinetholul, Cloramfenicolul, Ciclofosfamida
  - imprevizibile la doze normale (defecte sau suferinţă a celulelor stem pluripotente):
    antibiotice - Cloramfenicol
    sulfamide
    anticonvulsivante - Hidantoina

antireumatice - Fenilbutazona, Săruri de aur
antidiabetice - Tolbutamida
antimalarice - Chinacrina

- Insecticide
- Toxine
- Iradiere
- Infecţii virale: hepatită, HIV, gripale, oreion, rujeolic, citomegal, herpetic
- Dezordini imunologice
- Anemii preleucemice
- Sindroame mielodisplazice
- Timoame
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
- Malnutriţie

Tabloul clinic se caracterizează prin paloare, anemie, obosală, anorexie.

Trombopenia determină apariţia petegiilor, sîngerărilor gastrointestinale şi renale.

Leucopenicii sînt susceptibili la infecţii, cu ulceraţii bucale; răspund sau nu la terapia cu antibiotice.

Nu există hepatosplenomegalie şi nici limfadenopatie.

Date de laborator :

- Anemie normocromă, normocitară;
- Reticulopenie absolută ;
- Leucopenie cu granulopenie sub 1500/mm^3 ;
- Trombopenie sub 30.000/mm^3 ;
- Hemoglobina F moderat crescută ;
- Medular : marcată diminuare sau absenţa celulelor hematopoietice, înlocuite cu ţesut grăsos, celule reticulare, plasmocite, mastocite; precursori eritroblaşti megaloblastici, ceea ce indică dieritropoieză. Se recomandă biopsie medulară.

Este necesară efectuarea testului lizei în ser acidifiat, pentru excluderea hemoglobinuriei paroxistice nocturne.

Cariotipul este util pentru excluderea anemiei Fanconi şi sindroamelor mielodisplazice.

Factori prognostici : anemiile aplazice dobîndite au evoluţie defavorabilă cînd granulocitele sînt sub 500/mm^3, plachetele sub 10.000/mm, cînd există aplazie totală medulară sub 20 % celule hematopoietice, la vîrstă mare, manifestări hemoragice, infecţii hepatice.

Tratamentul :

Atunci cînd cauza este cunoscută, trebuie înlăturată.

Riscul de hemoragie intracraniană se previne prin administrarea unor concentrate de plachete.

La fetele pubere - este - necesară contracepţia orală sau cu androgeni.

Nu se administrează aspirină !

Sîngerarea trombocitopenicilor scade prin administrarea de acid - ε - aminocaproic 0,1 g/kgc la 6 ore per os.

Infecţia se tratează prin izolare în spital, efectuarea de hemoculturi şi culturi din produse biologice etc. Este necesar tratament i.v. pentru flora gram pozitivă şi negativă, iniţial Cefalotină şi Gentamicină.

Infecţiile enterale se tratează cu antibiotice neabsorbabile (Vancomicină, Gentamicină) şi Micostatin.

Este necesară menţinerea Hb. în limite normale (atenţie la toxoplasmoză, HIV, hepatite).

Transplantul medular trebuie precedat de terapie cu Prednison 1o mg/m^2. După transplant supravieţuirea este de 3o - 6o %.

Se mai poate folosi în terapie :

- androgeni, oral, 3 - 6 mg/kgc/zi (risc de colestază sau de virilizare);

- globulinele antilimfocitare în doză de 2o mg/kgc/zi i.v. la 6 ore, timp de 8 zile, consecutiv, asociind şi Prednisonul în doză de 4o mg/m^2/zi - 5 zile consecutiv;

- Ciclosporina A, 12 mg/kgc/zi, timp de 3 luni.

Terapia combinată cu globuline antilimfocitare, Ciclosporina A şi androgeni este posibil să dea oarecare rezultate.

<u>Anemia aplazică care precede leucemia acută</u>

<u>Hipoplazia preleucemică</u>

Un procent mic de leucemii acute au iniţial diagnostic de anemie aplazică, care se caracterizează prin :

- pancitopenie sau citopenie pe o singură linie ;
- hipocelularitate medulară ;
- absenţa hepatomegaliei ;
- apariţia leucemiei între 1 - 9 luni.

1 - 2 % din copiii cu leucemie au iniţial insuficienţă medulară şi pot în 5% din cazuri să aibă anemie aplazică dobîndită.

Tratamentul constă iniţial în transfuzii, apoi se face

terapie antileucemică.

Sindroame mielodisplazice preleucemice

Tabloul clinic poate prezenta :

a) Anemie refractară :
- anemie şi reticulocitopenie ;
- măduvă normală sau hipercelulară, hiperplazie eritroidă şi/sau diseritropoiezâ cu blaşti sub 5 %.

b) Anemie refractară cu sideroblaşti numeroşi (peste 15 % blaşti în măduvă).

c) Anemie refractară cu exces de blaşti :
- citopenie pe una sau două serii ;
- sub 5 % blaşti circulanţi ;
- hipercelularitate medulară cu disgranulopoiezâ diseritropoiezâ şi/sau dismegacariopoiezâ şi 5 - 2o % blaşti ;

d) Leucemie mieloidă cronică :
- monocitozâ absolută ;
- sub 5 % blaşti în sînge ;
- creşterea monocitelor în măduvă ;

e) Anemie refractară în transformare :
- pacient cu citopenii care nu evoluează decît spre LAM (1 - 6);
- blaşti sub 5 % în sînge ;
- blaşti medulari între 2o - 3o % şi corpi Auer.

Diagnostic : criteriile de diagnostic constau în :
- afectarea a una, două linii sau pancitopenie ;
- hemoglobina F crescută ;
- model enzimatic fetal al hematiilor ;
- creşterea antigenului i ;
- măduvă normală sau hipocelulară, cu aspect dismielopoietic ;
- deleţie sau anormalitate a cromosomului 7(monosomie 7)

Comparaţii în preleucemiile copilului

Aspect	Preleucemie hipoplazică	Sindrom mielodisplazic
Raport M/F	1/1,5	2,5/1
Vîrsta la diagnostic	5 luni-11 ani	3 luni-15 ani
Intervalul pînă la leucemie	1 - 9 luni	1 - 80 luni
Supravieţuire la 5 ani	30 %	1o %

Prognosticul este ca în leucemie.

PURPURA TROMBOPENICA IDIOPATICA

Definiţie : Purpura trombopenică idiopatică (P.T.I) se defineşte printr-o trombopenie importantă, dobîndită, cu megacariograma medulară normală (crescută) şi cu o durată de viaţă scurtă a plachetelor. Este cea mai frecventă dintre afecţiunile hematologice nemaligne. Interesează copilul mic (50 % din cazuri apar sub 5 ani); după vîrsta de 10 ani este mai frecventă la fete. Are o discretă tendinţă sezonieră (al doilea trimestru al anului).

Clasificare :

Purpurele trombopenice dobîndite periferice cuprind două grupe :

- P.T. acută - foarte frecventă la copil, se vindecă în săptămîni sau luni; are sau nu etiologie postinfecţioasă; este posibil un mecanism autoimun.

- P.T. cronică, cu durată de luni sau ani (după 12 luni de evoluţie), fiind boală autoimună.

Intre aceste două forme sînt forme intermediare greu de clasificat, printre care şi principalele trombopenii intermitente.

Principala problemă este de a şti dacă de la instalare este de durata limitată sau este cronică, care cere tratament(nu sînt elemente de separare ab initio între aceste două aspecte).

Fiziopatologie

P.T.I. este produsă prin distrucţia plachetelor circulante, fapt dovedit prin probe izotopice şi distrucţia plachetelor transfuzate în cîteva ore. Medular există o hiperproducţie compensatorie de megacariocite.

Trombocitele sînt distruse în sistemul macrofagic (splenic, hepatic, hepato-splenic sau difuz). Splina ar putea interveni în sinteza de anticorpi. Anticorpii antaplachetari sînt responsabili de distrugerea plachetelor (anticorpi izolaţi de Schulman): o imun-globulină G 79. Nu se ştie dacă această eroare imunologică de recunoaştere este rezultatul unui răspuns imunologic normal pentru un profil alterat de antigene plachetare sau un răspuns imunologic anormal la plachete normale sau ambele.

Trombopenia unor P.T.I. este legată de prezenţa autoanticorpilor, fixaţi pe epitopi bine definiţi ai membranei plachetare, mai ales complexul glicoproteic II_b - III_b.

Megacariocitele care împart aceste determinante antigenice

cu plachetele, ar putea fi ţinta autoanticorpilor.

Infecţia virală ar putea facilita apariţia acestor anticorpi.

Tabloul clinic

Debutul afecţiunii este în ore - zile cu purpure şi peteşii. Anamneza nu aduce date pentru cauze toxice, familiale. O infecţie virală sau parazitară se găseşte în luna ce precede debutul : virusul Ebstein - Barr, citomegal, rubeolic, rujeolic, varicela, toxoplasmoza.

Sindromul hemoragic este :

- cutanat: peteşii difuze predominant pe membre; echimoze asociate.
- mucoase : epistaxis, gingivoragii, hemoragii subconjunctivale, bule hemoragice în formele severe.
- viscerale : sîngerare digestive, hematurie, hemoragii meningeene sau meningo-cerebrale (sub 1 %).

Fundul de ochi trebuie efectuat repetat.

In 10 % din cazuri apare splenomegalie moderată.

Trebuie căutată hematuria.

Biologic

- Trombopenie sub 100.000 - 60.000/mm^3.

Pe lamă, plachetele sînt izolate, cu volumul mediu sporit, uneori trombopenii severe sub 10.000/mm^3.

De regulă, nu există un paralelism între riscul hemoragiilor şi severitatea trombopeniei.

Exista un pol plachetar necirculant, dar mobilizabil.

Hiperreactivitatea megacariocitară este responsabila unei plachetogeneze accelerate, cu punerea în circulaţie a trombocitelor foarte tinere, mai funcţionale.

In opoziţie, unii anticorpi antiplachetari, prin fixarea lor ar fi capabili de a altera funcţiile plachetare.

Secundar hemoragiilor poate apare o anemie hipocromă moderată.

- Medulograma este normală, megacariograma sporită (se practică punctia medulară înainte de aplicarea corticoterapiei - poate fi un procent de blaşti sub 5 %).
- Retracţia cheagului este alungită.
- Detectarea anticorpilor Ig G la suprafaţa plachetelor (Test Dicson pozitiv), dar are dificultăţi tehnice; un test negativ nu exclude P.T.I.

- Se practică seroterapie antivirală, antiparazitară.
- Ig M scăzute
- Alte anomalii imunologice posibile : test Coombs pozitiv, detectarea anticorpilor antinucleari, antimuşchi neted.

Diagnosticul

Se elimină leucemia, aplazia medulară, sindromul Wiskott-Aldrich(care apare la băieţi şi prezintă în plus infecţie, eczemă, microplachete);

Sindromul May - Heggins - care prezintă macroplachete şi incluzii bazofile în polinucleare ;

CID-ul, hipersplenismul, bolile autoimune - LED.

Evoluţie şi prognostic :

Este imposibil de prevăzut de la început evoluţia şi prognosticul afecţiunii.

La copil 90 % din P.T.I. sînt acute şi se vor vindeca în cîteva luni.

10 % din cazuri au evoluţie cronică de peste 6 luni.

După 2 ani evoluţia fără reşută înseamnă vindecare.

In P.T.I. cronice, după 1 an de evoluţie se face splenectomie, care duce în 2/3 din cazuri la vindecare (alţii păstrează o trombopenie între 50.000 - 100.000/mm^3).

Evoluţie gravă au formele cu hemoragie cerebrală şi formele cu debut brutal, cu hemoragii ale mucoaselor şi numărul de trombocite sub 5000/mm^3.

Tratament :

Metode :

- Corticoterapia - 1 mg/kg/zi, rar 2 mg/kg/zi pentru 30 zile, cu oprire progresivă; plachetele cresc în 8 - 20 zile. Se pare că acţiunea este de scădere a fagocitozei la nivelul macrofagelor, pare să inhibe sinteza anticorpilor antiplachetari.

In formele persistente - corticoterapia în doze de 0,25 mg pe Kg/zi jugulează hemoragia prin acţiunea directă pe rezistenţa capilară.

Imunglobulinele intravenoase (propuse ca tratament în 1980 de către Imbach) în doze de 400 mg/kg/zi timp de 5 zile, injectate lent în cîteva ore (altfel produce reacţii febrile).

Alţi autori sînt de acord cu doza de 1 g./kg/zi timp de 2 zile; această administrare avînd însă un cost ridicat.

Tratamentul cu imunoglobuline determină o creştere rapidă

a plachetelor, dar care pot să scadă după aproximativ 3 săptămîni. Reinocularea de imunoglobuline menţine rezultatul.

Mecanismul de acţiune al imunglobulinelor constă în epurarea complexelor imune circulante, au efect modulator, interacţiune antidiatezică, blocaj al receptorului Fc al macrofagelor.

Plasmafereza se foloseşte în cazul eşecului cu terapiile anterioare sau pentru pregătirea preoperatorie.

Splenectomia se practică după 5 - 6 ani vîrstă, după vaccinare antipneumococică şi cu Penicilină orală timp de 18 luni după splenectomie, în doze de 400.000 u./zi.

Se obţin 70 - 80 % vindecări cînd sechestrarea a fost splenică.

Alte metode :

Administrarea de Vincristină încărcată pe plachete; dă rezultate tranzitorii.

Administrarea imunodepresoarelor este o terapie de excepţie la copil (din cauza riscului oncogen) se evită alkilanţii şi radiomimeticele.

Se folosesc Purinetolul şi Colchicină 1 mg/24 ore.

Damazolul, hormon androgen, folosit în LED; prezintă risc de virilizare.

Tratamentul simptomatic :

- transfuzia de plachete este ineficace;
- nu se administrează aspirină;
- reducerea riscului hemoragiei prin reducerea efortului fizic în primele luni.

<u>Indicaţii terapeutice</u>

In formele recente de P.T.I. se indică abţinerea de la medicaţie; în P.T.I. cu numărul de trombocite sub 25.000/mm^3 şi hemoragii se administrează cortizon şi imunoglobuline.

Plasmafereza şi transfuzia de plachete se administrează în iminenţa de hemoragie cerebrală şi ineficacitate a tratamentului cu imunglobuline.

In P.T.I. cu evoluţie de peste 6 luni se foloseşte corticoterapia în doze mici, iar în cea cu evoluţie de peste 12 luni este indicată splenectomia.

In cazul eşecului la aceste metode terapeutice se foloseşte tratamentul cu imunglobuline şi imunodepresive.

HEMOFILIA

Boală ereditară, transmisă recesiv legat de cromozomul X. Anomalia genetică este un deficit al proteinei de coagulare - factorul antihemofilic, responsabil de hemoragii.

Afectează sexul masculin, frecvența fiind de 1/5000. Există hemofilia A și B, prin deficit de factor VIII și respectiv factor IX. Se notează cu + când există deficit calitativ și cu — când deficitul este cantitativ.

Clinică

In formele severe de hemofilie hemoragiile sînt produse de traumatisme minime; pot fi exteriorizate sau intratisulare. Gravitatea constă îndeosebi în caracterul prelungit și recidivant al hemoragiei.

Proteina maternă face ca în perioada neonatală hemoragiile să apară rar în afara traumatismului obstetrical sau a intervenției chirurgicale.

Hemoragii intratisulare :

Hemartrozele apar în principal la genunchi, gleznă, cot; articulația este dureroasă, caldă, tumefiată și deficitară funcțional. La copilul mic refuzul de a păși indică debutul hemartrozei.

Netratată, aceasta se transformă în artropatie hemofilică cronică.

Hematoamele subcutanate sînt frecvente, benigne, pot produce anemii severe.

Hematoamele intramusculare cînd sînt în loja psoasului determină compresii vasculo-nervoase, urmate de sechele neurologice.

Hemoragiile musculare și articulare în hemofilie sînt responsabile de simptomatologia în principal locomotorie.

Hemoragiile intracraniene sînt rare, apar după traumatism cranian și sînt cauze de deces. Riscuri mari sînt și la gît, faringe, baza limbii, pachetele vasculo-nervoase.

Hemoragiile exteriorizate :plăgi mucoase și cutanate, frecvente la copilul mic, care se cicatrizează greu, hemoragii după extracții dentare, epistaxis, hemoragii la nivelul limbii.

Hematuriile sînt rare, dar pot forma cheaguri care să determine colici nefretice.

Hemoragiile digestive sînt rare și pot determina anemie prin hematemeză și rectoragii.

Diagnostic

Boala este suspectată pe baza anamnezei, cu ancheta genetică cunoscută. Hemoragiile la băieţi necesită investigaţii.

Biologic

Deficite de factor VIII şi IX tulbură coagularea intrisecă. Timpul de cefalin Kaolină este alungit, timpul Quick şi sîngerarea sînt normale. Timpul de coagulare prelungit (peste 8').

Existenţa deficitului de factor VIII şi IX şi gradul de deficit biologic se determină prin dozare specifică a activităţii coagulante şi este posibil acum.

In funcţie de gradul deficitului sînt trei grade de hemofilie :

- Hemofilie majoră, severă (45 % din cazuri) cu deficit sub 1 % a factorului antihemofilic;
- Hemofilia moderată (3o - 35 %) cu deficit între 1 şi 4 %;
- Hemofilia atenuată (2o - 3o %) cu deficit între 5 şi 3o %.

Diagnosticul diferenţial al hemofiliei A

Se face cu deficitul de factor VIII C din boala Willebrand, în care există timp de sîngerare prelungit, sîngerare minoră pe mucoase, transmitere autosomal dominantă.

Diagnosticul antenatal este posibil prin punctia cordonului ombilical sub control echografic sau prin biologie moleculară pe biopsie de trofoblast, la mame conductoare.

Genetică :

Modul de transmitere al bolii fiind recesiv legat de cromosomul X, pot fi fete homozigote (rezultate din căsătoria unui hemofilic cu o conductoare).

Neomutaţiile sînt evaluate la 25 - 3o % forme sporadice în familii nehemofilice.

In aceeaşi familie apare acelaşi tip de boală (A sau B) şi acelaşi titru al deficitului. Detecţia conductoarelor de hemofilie se face plecînd de la date genetice, biologice şi studiul ADN.

a) Date genetice :

Analiza arborelui genealogic al femeilor cu risc de a fi conductoare de hemofilie, le clasează în două grupe : conductoare obligatorii şi conductoare potenţiale.

Cele obligatorii sînt fete de hemofilic, mame a 2 copii hemofilici, mama de copil hemofilic aparţinînd hemofilicilor pe

linia maternă.

Conductoarele potenţiale sînt femei aparţinînd hemofilicilor de linie maternă (soră, vară şi mătuşă hemofilică), dar care nu au dat naştere la copil hemofilic; mama unui singur copil hemofilic fără antecedente familiale este o conductoare potenţială; o mutaţie poate surveni la nivelul gameţilor unui singur ovul care a dat naştere hemofiliei.

b) Data biologice

Pentru hemofilia A studiul raportului de factor VIII C/factor VIII antigenic permite a fi reperate circa 80 % din conductoare.

Pentru hemofilia B se detectează 60 % din conductoare prin titru scăzut de factor IX : C.

c) Studiul A D N

Analiza anomaliei genetice responsabile de hemofilie este la început. Identificarea cromosomului X purtător de anomalie se poate face prin tehnici de biologie moleculară (enzime de restricţie). Nu se dispune de sondă anonimă care să permită în toate cazurile diagnosticul.

Tratament

Ca principii de bază pentru hemoragii se fac :

- tratamente substitutive
- tratamente locale.

Tratamentul substitutiv constă în administrare de factor VIII sau IX din sînge. In prezent se folosesc tratamente de inactivare pentru virusul HIV.

Concentraţia acestor produse este de ordinul a 20 - 40 u/ml (o unitate reprezintă factorul hemofilic conţinut într-un mililitru de plasmă proaspătă).

Injecţia intravenoasă a 1 u.de factor VIII/Kg c creşte concentraţia de F VIII circulant cu 2 % (pentru factorul IX numai cu 1,5 %). O doză iniţială de 20 u/Kg/c opreşte o sîngerare obişnuită. Se repetă dozele în funcţie de semiviaţa biologică a factorului deficitar (12 - 18 ore pentru F VIII şi 18 - 24 ore pentru F IX).

Tratamentul aplicat precoce are valoare deosebită pentru reducerea durerii, imobilizării, riscurilor şi sechelelor, permiţînd şi o economie de sînge.

In afara accidentelor hemoragice, la hemofilici se face tratament şi în :

- traumatisme craniene;
- plăgi suturate;

- traumatisme musculare sau articulare.

In unele cazuri se poate folosi tratament preventiv de lungă durată (luni, ani) cu injecţii bi sau trisăptămînale de concentrate de factori ai coagulării.

Tratamentul local constă din :

- compresii pe plăgi, hematoame subcutane şi la locul punctiei venoase, cu aplicare de medicamente cu efect pentru coagulare (tromboze);

- regim alimentar semilichid şi clătirea gurii cu Hemocaprol în caz de plăgi bucale sau după extracţii dentare;

- imobilizare a segmentelor de membru cu hemartroze;

- kineziterapie.

Alte terapii :

Desmopresina DDAVP permite relansarea F VIII din celulele endoteliale în sîngele circulant (indicat în formele blînde de hemofilie).

Hemofilia şi practica pediatrică

- Injecţiile şi vaccinările se fac subcutan, într-o zonă unde se poate face compresie manuală (faţa externă a braţului) cu un pansament compresiv timp de 24 - 48 ore ;

- Sînt contraindicate : luarea temperaturii rectale, injecţiile intramusculare de orice fel, aspirina şi salicilaţii;

- Tratamentul durerii în hematoame şi artropatii se face cu Paracetamol şi Glafenin;

- Kineziterapia şi reeducarea previn sechelele articulare. Chirurgia ortopedică este utilă în artropatia hemofilică,

Complicaţiile tratamentului transfuzional

Sînt infecţioase şi imunologice.

Complicaţii infecţioase : hepatite B şi C, HIV.

Sînt prevenite prin selecţia donatorilor, vaccinare pentru hepatita B, preparate antihemofilice inactivate.

Complicaţiile imunologice sînt reprezentate de apariţia anticoagulantului circulant, care face ineficace administrarea de factor VIII sau IX (apare la 10 % din hemofiliile severe).

Urmărirea bolnavului impune :

- informarea bolnavului

- centre specializate pentru tratament

- viaţa profesională şi socială a hemofilicului să fie în atenţia educatorului şi familiei.

De reţinut că 75 % din hemartroze apar sub 5 ani vîrstă.

Pentru hemofilia A este necesară plasma proaspătă (în termen de 2 ore de la recoltare), proaspăt congelată sau antihemofilică liofilizată. Pentru tipul B se foloseşte plasmă uscată liofilizată. Se mai pot utiliza crioprecipitate, care conţin 3oo - 4oo u în 15o ml.

Calculul se face astfel : greutatea x 2o % (concentraţia pe care o dorim pentru 24 ore)/2 .

Cînd sînt anticorpi se triplează doza. In formele grave se administrează zilnic 2o u/kg/c, timp de 1o - 14 zile.

BOALA WILLEBRAND

Este o afecţiune hemoragică ereditară prin deficit de factor Willebrand, cantitativ sau calitativ, transmisă autosomal dominant, mai rar recesiv; este o stare patologică a coagulării şi hemostazei primare. Intre forma gravă şi cea moderată (frecventă) sînt forme intermediare. Frecvenţa este de 15%ooo.

Clinica

Hemoragiile sînt cutaneo-mucoase (epistaxis, gingivoragii, metroragii, echimoze) apărute la traumatisme minore.

Formele moderate sînt descoperite cu ocazia epistaxisului repetat, hemoragiilor la extracţii dentare sau amigdalectomiei.

Forma severă esteapropiată ca simptomatologie de hemofilia A severă.

Diagnosticul se face în mica copilărie şi se bazează pe 4 semne :

- hemoragii digestive ;
- hemoragii amigdaliene - foarte caracteristice ;
- hemartroze ;
- menoragii la pubertate şi la femeia care naşte, la 8 - 1o zile după expulzie.

In această formă se dezvoltă anticorpi anti VWF.

Factorul Willebrand

Este sintetizat în celula endotelială şi megacariocit.

Are rol in vivo în hemostaza primară.

FW asigură adeziunea plachetară în subepiteliu prin intermediul glicoproteinei Ib a membranei plachetare. FW este protsina purtătoare a factorului antihemofilic A. Activitatea sa biologică este explorată prin : T.S., agregarea plachetară în prezenţa ristocetinei.

In boala Willebrand activitatea FW este perturbată, determinînd :

- alungirea timpului de sîngerare, care traduce deficitul de adeziune a plachetelor în subepiteliu ;
- agregarea anormală cu ristocetină, care provoacă o aglutinare a plachetelor, necesitînd FW esenţial prin modificările înscărcărilor electrice ;
- activitatea antigenică VWFag, măsurarea sa relevînd afectarea cantitativă sau calitativă;
- activitatea hemofilică A, scăderea F VIII responsabilă de alungirea FCA.

Anamneza relevă antecedente familiale de sîngerări de aceeaşi intensitate la un părinte.

Diagnosticul este evocat prin :

- T.S. alungit, cu număr normal de plachete;
- timpul Quick normal ;
- TCA alungit (numai în formele severe).

Diagnosticul este afirmat prin dozarea F VIII, a VWFag şi activitatea cofactorului la ristocetină.

Sînt trei tipuri de boală Willebrand :

- tipul I : deficit pur calitativ de VFW, transmis autosomal dominant (formă moderată 75 %)
- tipul II : datorată absenţei de sinteză a VFW, transmis autosomal recesiv (sever, 5 %), include variantele moleculare; TS alungit 15 %.
- tipul III : prin absenţa sintezei VFW(foarte sever, 5%)

Azi sînt descrise peste 2o de subtipuri.

Diagnostic diferenţial

1.Cu hemofilia în forma moderată a bolii Willebrand. In hemofilie T.S. este normal şi raportul F VIII/VFW este sub unitar.

2. Sindromul Willebrand cîştigat la adult este întîlnit în boli autoimune şi sindrom mieloproliferativ.

Tratament

- In formele severe sau în caz de intervenţii chirurgicale se aplică tratament de substituţie.
- In rest, gesturi minore de oprire a hemoragiei (compresiune, meşă nazală), tratament oestroprogestativ în hemoragii abundente sau extracţii.
- Minirin (DDAVP) în doză de o,3 gama/kg c intravenos sau

subcutanat, repetat la 12 ore şi poate asociat cu Hemocaprol 2 g.pe kg c/zi.

Acidul ε-aminocaproic este indicat în tipul I (VFWag sub 15 %) şi contraindicat în tipul II B şi III.

Tratamentul substitutiv se face cu crioprecipitat sau concentrate bogate în factor VIII - VFW, la 12 ore interval între prize.

Nu se foloseşte aspirina şi nici nu se fac injecţii intramusculare la bolnavii cu boală Willebrand. La adolescente se blochează ovulaţia.

Scanned with OKEN Scanner

PATOLOGIA NEOPLAZICA
LEUCEMIA LIMFOBLASTICA ACUTA

Este cea mai frecventă malignitate a copilăriei(reprezintă 30 - 31 % din totalul neoplaziilor la copil).

Leucemia acută limfoblastică (L.A.L.) reprezintă 85 % din totalul leucemiilor copilului, restul de 16 % sînt leucemii acute nonlimfoblastice şi 1 - 2 % leucemii cronice.

Rata anuală de LAL la copii este de 3,5 - 4/100.000 copii sub 15 ani vîrstă (medii mai mari la vîrsta de 2 - 5 ani:6,9/100.000 copii).

Sînt variaţii geografice în privinţa frecvenţei LAL la copii, pe glob.

Definiţie :

L.A.L. este un proliferat de celule maligne de origine hematopoietică care,prin acumulare, diminuă (sau sufocă) seriile medulare normale, ceea ce explică aplazia, iar infiltratul tumoral în organe explică intensitatea sindromului de infiltraţie leucemică.

Etiologie :

Cauza certă nu este identificată. Sînt totuşi numeroase fapte care semnalează transformarea malignă a celulelor limfoide.

Factorii de risc pentru L.A.L. în copilărie sînt :
- sexul masculin
- vîrsta înaintată a mamei
- copil cu greutate mare la naştere
- primul născut
- vîrsta înaintată a tatălui
- folosirea contraceptivelor orale de către mamă
- infecţii virale ale mamei în timpul gestaţiei.

Factorii de mediu : terapia cu radiaţii, iniţiei de radioactivitate sporită, explorări cu izotopi, expuneri la cîmp electromagnetic, infecţii postnatale, expunere la hidrocarburi şi petrol, pesticide, ierbicide, imunodepresoare.

Factori genetici, familiali : gemeni cu L.A.L., surori şi fraţi cu L.A.L., boală Down, anemia Fanconi, sindromul Schwashman, sindrom telangiectazie - ataxie, neurofibromatoză, sindrom Klinefelter, sindrom Bloom, sindrom Poland, stări preleucemice etc.

Tabloul clinic

Debutul : Este marcat de dureri osoase, paloare, adinamie, hemoragii cutaneo-mucoase şi febră.

In această perioadă de debut trebuie diferenţiate aceste manifestări de reumatismul articular acută, neuroblastom, osteomielită, precum şi de alte cauze de trombopenii (este obligatorie medulograma pentru a se exclude leucemia).

Febra este pusă pe seama infecţiei şi granulopeniei, precum şi prin liza blaştilor.

Durata acestei perioade este de câteva săptămâni, rar mai scurtă.

Frecvenţa simptomelor este următoarea :

- oboseală, paloare 88 % din cazuri
- febră 61 %
- sângerări 45 %
- dureri osoase 23 %
- determinări testiculare (rare, tardive) 1 %.

Examenul obiectiv relevă prezenţa sindromului de infiltraţie :

- hepatosplenomegalie 80 % din cazuri
- adenomegalii 40 %
- masă timică 10 %
- infiltraţie renală 10 %
- modificări osoase demonstrate radiologic 16 %
- LCR cu blaşti 4 %

Examenul fundului de ochi poate evidenţia hemoragii în cazurile cu trombopenii severe.

Investigaţii biologice

Hemoleucotrombograma evidenţiază :

- anemie, variabilă ca severitate, hiporegenerativă cu Hb în jur de - 10 g.%;
- trombopenie sub 50.000 - 60.000/mm^3 cel mai frecvent;
- leucocite : în 50 % din L.A.L. în jur de 10.000 - 20.000/mm^3; 30 % între 30.000 - 50.000/mm^3 şi în 20 % din cazuri peste 50.000/mm^3.

In formele cu hiperleucocitoză trebuie excluse : limfocitoza acută infecţioasă, tusea convulsivă.

In formula leucocitară apare neutropenie şi uneori paraleucoblaşti.

Medulograma evidenţiază paraleucoblaşti PAS pozitiv/ în proporţie de 70 - 100 % din totalul elementelor nucleate ; prezenţa hiatusului leucemic.

In formele hiperleucocitare (peste 100.000/mm^3) apar fenomene alarmante respiratorii prin compresiune datorită măririi de volum a timusului şi ganglionilor mediastinali.

Diagnosticul

Elementele clinice şi investigaţiile enumerate permit diagnosticul de L.A.L. aproape în toate cazurile.

In prezent, în diagnosticul L.A.L. trebuie clarificate o serie de aspecte.

Studiul morfologic al paraleucoblaştilor a dus la emiterea clasificării F.A.B. cu cele 3 grupări :

L.A.L. tip L_1

L.A.L. tip L_2

L.A.L. tip L_3,

care au valori prognostice (tipul L_3 ascoiind un prognostic sever).

Explorarea citochimică şi enzimatică a paraleucoblaştilor atestă reacţii P.A.S. pozitive, reacţia fosfatazelor acide ± betaglicuronidaza + (L.A.L. - T), prezenţa Tdt (terminal deoxinucleotidiltransferaza, în L.A.L. cu celule T sau non B non T).

Explorarea imunologică a dus la clasificarea imunologică a L.A.L.:

- L.A.L. cu blaşti T - 15 - 17 % din L.A.L.
- L.A.L. cu blaşti B - 1 - 3 %
- L.A.L. cu blaşti non B non T - 80 %,

ultimele fie $CALLA^+$ (prognostic bun) fie $CALLA^-$ (prognostic rezervat).

Studii citogenetice arată că în L.A.L. - T cu hiperleucocitoză şi imunofenotip CD_3^+ există şi anomalii citogenetice. Sînt de asemenea, L.A.L. bi sau multi-fenotipice (limfocitare şi mieloide) într-un procent de 2 - 3 % din LAL, însoţite de translocaţie (4 - 11 şi 9 - 22).

Metodele de citometrie de flux, cuplate la citogenetica hematologică, au identificat anomalii clonale în 80% din cazuri şi anume :

- anomalii numerice : hiperdiploidie, cu peste 50 cromozomi, la 25 % din L.A.L.la copii. Indicele ADN măsurat în citometrie de flux, superior valorii de 1,6 - indică prognostic favorabil, în timp ce o valoare sub 1, 2 este de prognostic sever.
- pseudodiploidii în 40 % din cazurile de L.A.L. la copil.
- hipodiploidii în 3 % din L.A.L. la copil, cu prognostic sever.

Cromozomul Ph^+ în 3 - 5 % din cazuri este asociat cu hiperleucocitoză.

Există alterații structurale ale proteinelor ras.

Pot apare și mutații ale genei fosfoproteinelor nucleare p53, localizată pe 17 p.

In investigații sînt, de asemenea, studiate și hemostaza, determinările metabolice și biochimice (acidul uric, creatinina, calcemia, kaliemia), hematologice (grup sanguin, Rh), ca și cercetările în sistemul HLA.

Forme clinice

1. L.A.L.T. reprezintă 15 - 18 % din L.A.L. în copilărie. Se întîlnește la băieți, peste 9 ani.

Sindromul de infiltrație leucemică splenohepatomegalică este important, apare timomegalie; reșutele sînt frecvente; se aseamănă ca evoluție cu limfomul cu celule T.

2. L.A.L.B. reprezintă 2 - 3 % din L.A.L. la copil. Clinic, frecvent sînt determinări neuromeningeene inițiale. Există o hipoestezie mentonieră. Frecvent este asociată cu limfomul Burkitt abdominal, cu invazie medulară inițială. In clasificarea F.A.B. corespunde tipului L_3 citogenetic, cu translocații 8 - 14.

Supraviețuirile sînt de scurtă durată.

3. L.A.L.non B non T reprezintă 80 % din L.A.L. la copil. In această formă sînt incluse formele CALLA + și CALLA -, precum și formele L.A.L. pre B cu prezența de Ig M intracitoplasmatice.

Prognosticul L.A.L.

Prognosticul bolii este astăzi în funcție de modelele de chimioterapie, de terapia de consolidare pentru cele cu risc înalt, de profilaxia determinărilor SNC, precum și de posibilitatea de transplant medular.

Este, de asemenea, importantă și boala reziduală după antimitotice.

In prezent leucemogeneza este intens studiată din punct de vedere al :

- rolului rearanjamentelor sau mutaţiilor genice;
- intervenţiei factorilor de creştere şi de diferenţiere hematopoietică şi/sau a receptorilor lor;
- rolul de interacţiune a protooncogenelor şi a genelor supresoare.

Aprecierea factorilor prognostici :

Factori prognostici legaţi de boală

	Favorabil	Defavorabil	Intermediar
Leucocite	$< 10.000/mm^3$	$> 100.000/mm^3$	$> 50.000/mm^3$
Hb.(g%)	> 10	< 7	-
Trombocite	-	-	$100.000/mm^3$
Masă mediastinală	absentă	prezentă	prezentă
Hepato-splenomegalie	absentă	prezentă	-
Leziuni osoase	-	-	prezente
Tipul F.A.B.	L1	L3	L2
Imunofenotip	Tipuri B III-IV	Tipurile B V-VI	Tipurile III
Citogenetica	Hiperdiploidie	Translocaţie	-
Index A.D.N.	$\pm$ 1,15	$< 1,15$	-
Titruri de IgG şi de Ig M.	-	-	scăzut
Răspunsul la inducţie în a 14-a zi	M1	M2,M3	-
Răspuns la corticoterapie în a 8-a zi	$<$ 100 blaşti/ml	$>$ 1000 blaşti/ml	-

Factori prognostici legaţi de gazdă

	Favorabil	Defavorabil	Intermediar
Vîrsta	2 - 1o ani	peste 1o ani şi sub 1 an	1 - 2 ani
Sexul	-	masculin	-
Rasa	-	-	neagră
HLA	DR_7	-	A_{11}, B_{35} A_{28}, DR_5
Clearence MTX	-	-	rapid

Tratamentul

Principii generale, adaptate la factorii prognostici, sînt comune tuturor schemelor :

1. Eradicarea celulelor leucemice şi chiar a celulelor progenitrice (prin introducerea fazei de consolidare precoce).

2. Profilaxie meningo-cerebrală.

3. Menţinerea remisiunii.

Inducţia

Obţinerea unei remisiuni complete în 3 săptămîni este factor de supravieţuire prelungită.

Asocierea Prednison, Vincristină şi L - Asparaginază permite obţinerea unei remisiuni în 9o % din cazuri. Dacă se adaugă o antracicliná, sporeşte remisiunea la 97 % (la cei cu factor de prognostic favorabil).

Citostaticul VM26 şi Aracytidinul oferă remisiune în 6o % din L.A.L. refractare la asocierea anterioară.

Consolidarea

Se face cu doze mari de Methotrexat (5oo - 1ooo mg/m^2/doză) administrate repetat şi introducerea intratecală a citostaticului în doză de 12 mg/m^2/priză.

La cei cu risc înalt şi determinare cerebrală se face iradiere transcraniană.

La cei cu prognostic defavorabil, în timpul primei remisiuni complete se face alogrefă (care menţine bolnavul în remisiune

completă pe o durată de 3 ani, în 78 % dintre grefaţi).

Remisiune înseamnă : măduvă cu blaşti sub 5% şi celulele tuturor liniilor normale; în sîngele periferic 0 blaşti, trombocite peste 100.000 /mm^3, Hb.peste 12 g%, neutrofile peste 2000/mm^3.

Tratament de întreţinere

Se face cu MTX - 15 mg/m^2/săptămînă pe cale orală şi Purinethol 2,5 mg/kg.c/zi, timp de 3 - 5 ani.

In acest interval se fac reinducţii lunare sau trimestriale 1 - 2 ani, cu Prednison şi Vincristină.

Detecţia bolii reziduale se face prin reacţii de polimerizare în lanţ, prin care se detectează o alterare genetică într-o celulă malignă, pe 10^5 - 10^6 normale.

Tratamentul recidivelor

Recidivele pot fi precoce (prognostic sever) sau după 6 luni oprirea tratamentului (prognostic mai bun).

Prima recidivă medulară sau extramedulară (cerebrală, testiculară etc) tratată, intră în remisiune cu tratament intens cu citostatice în 85 % din cazuri.

In aplazii, pe lîngă autografă se foloseşte şi G-CSF (stimulatoare a clonilor formatoare medulare).

Se foloseşte şi iradiere testiculară.

Noi metode terapeutice

- Folosirea interleukinei 2 după autografă.
- Factorii de creştere hematopoetică pentru scurtarea perioadei de aplazie.
- Alografele neidentice HLA au şanse mari de rejetare.

Schemele noi, diferenţiate în funcţie de factorii prognostici, corect aplicate au sporit supravieţuirea în L.A.L. De exemplu pentru L.A.L. cu risc mic supravieţuiri la 4 ani - 80 %; pentru L.A.L. cu risc mare supravieţuiri la 4 ani - 60 %.

Riscuri, sechele

- Apariţia, după ani a unei a doua neoplazii;
- Efecte tardive : neurotoxicitate (leucoencefalita demielinizantă, scolerităte slabă), anomalii la descendenţi, sechele pulmonare, renale, cardiace (prin medicaţia aplicată).
- Complicaţii imediate : hemoragii intracraniene, aplazie, infecţie (virale, bacteriene etc).

L.A.L., malignitatea cea mai frecventă în copilărie, cu evoluţie severă, înregistrează progrese terapeutice şi dă speranţă în viitorul nu prea îndepărtat.

LEUCEMIILE ACUTE NONLIMFOBLASTICE

Leucemiile acute nonlimfoblastice (LANL) reprezintă 18 - 2o% din leucemiile acute ale copilului. Cele mai multe sînt primitive, puţine secundare.

Clasificarea F.A.B. a reuşit să individualizeze diferite tipuri celulare pe criterii clinice, biologice şi citologice; citogenetica le-a conturat şi mai bine ; unele anomalii cromozomice sînt specifice unor tipuri citologice.

In LANL anomalia constă într-un blocaj de diferenţiere celulară granuloasă, cu acumulare de blaşti în măduvă, care produce o insuficienţă a hematopoiezei normale.

Pentru leucemiile heterozigote prin deficitul în G6PD studiat s-a stabilit caracterul clonal al profilării, fapt confirmat prin anomaliile citogenetice acute dobîndite. Leucemizarea are loc la orice stadiu al hematopoiezei, de la celula sușă pînă la ultimul precursor care se angajează în linia granulocitară.

Clasificarea F.A.B. şi îndeosebi citogenetica a asigurat identificarea mai multor tipuri celulare.

Epidemiologie. Etiologie

LANL reprezintă cam 2o % din leucemiile acute ale copilului.

Forma promielocitară nu se întîlneşte sub vîrsta de 2 ani, în timp ce formele congenitale sînt de tip mieloblastic sau monoblastic.

LANL secundare sînt foarte rare la copil şi pot apare după:

- boala Hodgkin tratată chimioterapic după o fază de dismielopoiezâ;
- după terapia cu Clorambucil în AJR sau sindrom nefrotic;
- complică o boală preexistentă (sindrom Bloom, telangiectazie, deficit imunitar, boala Kostman, sindromul Schwachman - Diamond, boala Blackfan - Diamond, boala Fanconi - 2o % se complică cu LANL);
- trisomia 21 sub 1 an vîrstă are de 2o de ori mai crescut riscul de LANL.

Linia megacariocitară plachetară poate fi interesată. Si unele stări de "pseudoleucemii" la mongolieni pot să evolueze spre windescare ;

- sindromul mieloproliferativ cronic sau subacut, ca şi leucemia mieloidă cronică evoluează printr-o acutizare terminală.

Citologie și citochimie

Citologie

Există criterii de diferențiere a limfoblastului de mieloblaști. Raportul nucleoplasmatic este mai puțin important.

Elementul cel mai important, patognomonic, este corpul Auer (incluziune alungită azurofilă) întîlnit în formele M1, M2, M3, M4 și absent în M5.

Cromatina nucleară, reticulară, fină este segmentată în formele monocitoide. Sînt și anomalii care cuprind deformații eritrocitare (hematii în lacrimă sau nucleate), polinucleare hipogranulare și plachete gigante.

Citochimie și citoenzimologie

Reacția mieloperoxidazei pozitivă identifică leucemia acută mieloblastică în tipurile M1, M2, M3, M6. Esterazele sînt pozitive în tipurile M4 și M5. Cu aceste reacții enzimatice se identifică 95 % din LANL.

Terminal deoxinucleotidil transferaza (o ADN polimerază) este absentă în LANL, față de LAL unde este pozitivă (la 90 % din cazuri).

Clasificarea F.A.B.

Recunoaște șapte tipuri citologice (M1 - M7). Tipul M7 este identificat cu leucemia acută megacarioblastică, la microscopul electronic.

Leucemia mieloidă cronică se poate transforma acut cînd blaștii depășesc procentul de 30 %, acutizarea provenind din tipul mieloid sau mielomonocitar, dar poate proveni și din tipul megacariocitar.

In tabelul 1 sînt prezentate caracterele clinice și citogenetice ale tipurilor de LANL.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1

Tipul de LANL	Morfologie	Corpi Auer	Citochimie	Anomalii citogenetice obişnuite
L.mieloblastică fără diferenţiere	celule cu puţini markeri ai liniei granulocitare; granulaţii absente	+ -	MPO +	-
L.mieloblastică cu diferenţiere	mieloblaşti cu granule; peste 5o% din celule sînt mieloblaşti şi promielocyti	+	MPO +	t(8. ; 21)
L.promielocitară	promielocite anormale cu granulaţii vizibile	+++	MPO +	t(15 ; 17)
L.mielocitară	granulaţii fine;nucleu posibil neregulat.	+	MPO +	t(15 ; 17)
L.mielomonocitară	granulaţii fine;nucleu uneori neregulat;promielocite şi monocite peste 2o %.	+	MPO +	rearanjament al braţului lung 11 t(9 ; 11)
L.monoblastică fără diferenţiere	monoblaşti foarte numeroşi; puţine promonocite.	-	esteraze+	rearanjament al braţului lung al 11 t(9 ; 11)
L.monoblastică cu diferenţiere	promonocite şi monoblaşti în măduvă;monocite numeroase în sînge.	-	esteraze+	idem
Eritroleucemie	eritroblastoză medulară anormală(megaloblaşti,lobulaţie a nucleului,multivacuolare+mieloblastoză).	+	MPO+	
L.megacarioblastică	pseudolimfoblaşti,cromatină reticulară, fibroză medulară.	-	MPO+	anomalii ale cromosomului

Citogenetică

Spre deosebire de adultul cu LANL, la copil anomaliile citogenetice prin "bandare" sînt prezente în 75 % din cazuri.

Anomaliile citogenetice sînt specifice unor tipuri de LANL şi pot avea şi o semnificaţie prognostică.

M_2 : translocaţii 8 - 21 : t(8 ; 21) (q 25; q 22) şi pierdere frecventă asociată de cromosomul sexual (X sau Y).

M_3 : translocaţie 15 - 17 : t(15 ; 17) (q 25; q 22).

M_4 : inversiunea 16 (p 13 ; q 22), deleţie q 22, cu o componentă eozinofilă (prognosticul cel mai bun); translocaţii 6 - 9 : t(6 ; 9) (p 23, q 24) cu bazofilie medulară.

M_5 : anomalii ale braţului lung al cromosomului 11 : 11 q 23 t (9 ; 11), (q 23; p 11).

LANL secundare au o monosomie parţială sau completă 5 sau 7, del (5q) del (7 ; 9).

Anomaliile 5 şi 7 sînt de rău prognostic. Prezenţa cromosomului Ph^+ t (9 ; 22) este rară.

Oncogene

Descoperirea oncogenelor şi localizarea lor a adus noi date :

C abl - oncogenă normală, este prezentă pe braţul lung al cromozomului 9 (9 q 34) este translocată pe braţul lung al cromozomului 22 (crom.Ph+). De asemenea, oncogena C-mos situată pe braţul lung al cromozomului 8 (8 q 22) este implicată în translocaţia 8 - 21.

Recent C-fes, omolog uman al sarcomului viral felin, a fost localizată pe banda 22 a cromozomului 17, legată de translocaţia 15 - 17.

Cariotipul

Este determinant pentru prognostic.

Există trei posibilităţi :

a) mitoze normale (NN)

b) mitoze anormale toate (AA) - prognostic sever.

c) amalgam din primele 2 (AN)

Markerii cromozomici dispar în remisiune.

Imunologia

Membranele mieloblaştilor exprimă antigenul Ia.

Antigenul monocitar M_4 este corelat cu morfologia M_4 sau M_5.

Există leucemii bifenotipice în care unii blaşti au caracteristici

tere citochimice şi imunologice limfoide şi mieloide; markeri mieloizi asociaţi la Tdt corespund bifenotipului limfoidomieloid.

Culturi in vitro de celule leucemice

Sub influenţa mitogenilor apar anomalii cantitative şi calitative. Au fost descrise diverse forme de pusee : absenţa totală, formare de clustere, amestec de colonii şi de clustere (cuiburi de celule).

Răspunsul bun la terapie îl au formele cu clustere mici sau cu raport normal clustere/colonii; invers, prognostic pejorativ în formele cu macroclustere predominente.

Tabloul clinic

Debutul poate fi rapid sau progresiv, cu sindrom hemoragipar sau infecţie severă, ca urmare a insuficienţei medulare şi proliferării blastice.

Copilul este palid, obosit, cu echimoze şi peteşii cutanate, mucoase sau gingivale şi nazale. In M_3 există risc de CID.

Febra poate fi produsă de chimioterapie, infecţii(de investigat).

In 5o % din cazuri există hepatosplenomegalie (nu adenomagalii ca în LAL).

Afectarea cutanată este frecventă în leucemiile monoblastice şi mai rar în formele mieloblastice, sub formă de noduli în dermul profund, de culoare violacee, duri; la punctie se găsesc blaşti ca în hiperkrofia gingivală; uneori sînt manifestări tumorale compresive denumite clorom, localizate orbitar sau vertebral. Afectarea oscasă este rară, de tip osteoporoză, benzi clare metafizare, hematom subperiostal.

Localizarea SNC este rară, asimptomatică, caracterizată prin pleiocitoză; rar apar manifestări clinice cu diplopie, paralizie de facial sau sindrom de hipertensiune intracraniană.Afectarea SNC se citează în 2o % din cazurile cu LAML, mai ales în M_5.

Tabloul biologic

Anemia este de tip normocrom, normocitar, aregenerativ (frecvent Hb.<1o g%).

Leucocitele sînt între $1o^5$ - $1o^6/mm^3$, rar peste $1oo^3$ (risc de leucostazie cu insuficienţă respiratorie cu hiperviscozitate sanguină, rigiditate a blaştilor granuloşi). Nu se face tranafuzie pînă nu se reduc leucocitele.

In M3 leucocitele sînt puţine ; poate apare CID, cu trombocite sub $5o^3$.

Mielograma este bogată sau normală la cei mai mulţi copii.

Iar, măduva este invadată de blaşti (peste 30 % elemente nucleate).

Interes prognostic şi terapeutic prezintă explorarea hemostazei : trombopenia gravă produsă de deficit de agregare ADP, a trombinei şi colagenului; CID în M_3 sau în cele hiperleucocitare monoblastice. Sînt şi forme fibrinolitice şi procoagulante, cu alungire a timpului de protrombină, diminuare a factorului V, produşi de degradare ai fibrinei prezenţi sub formă de monomeri ai fibrinei. CID se agravează la începutul tratamentului.

Sînt şi anomalii ale complexului protrombinei, secundare insuficienţei hepatice prin leucostazie.

Tulburări metabolice

Hiperuricemia constituie un risc la debutul terapiei cu citostatice. Kaliemia trebuie determinată repetat (risc de moarte subită, cînd are valoare ridicată). Hiperfosforemia apare în liza brutală a celulelor, ca şi hipocalcemia secundară.

Lizozimul este crescut în sînge şi urină, mai ales în M_4 şi M_5. Lizozimul prezintă toxicitate renală şi hipopotasemie.

Factori prognostici

Există risc de CID în M_3, iar afectarea meningee este frecventă în leucemiile monoblastice (este necesară profilaxia meningee). Hiperleucocitoza constituie un risc sever; splenomegalia denotă o supravieţuire scurtă. Severe sînt şi formele cu translocaţie 8 - 21 sau formele M_4 cu hipereozinofilie. La copil prognosticul este mai bun ca la adult.

Terapia rapidă şi eficace, precum şi rapiditatea remisiunii sînt elemente importante.

Tratamentul

Scopul este :

- eradicarea clonei leucemice;
- restaurarea hematopoiezei ;
- repopularea măduvei cu celule citogenetic normale.

Menţinerea terapiei trebuie să fie cît mai sigură pentru cele trei puncte enumerate anterior.

Iniţial sînt peste 10^{12} celule leucemice sau mai multe. Remisiunea este definită prin sub 5 % blaşti în măduvă şi în periferie plachete normale.

Nu sînt posibile evoluţii prelungite şi nici o vindecare fără remisiune completă ; aplazia este obligatorie, iar chimioterapia care nu induce aplazie nu aduce remisiunea.

Etapele terapiei : inducţie, consolidare, întreţinere.

Inducţia : Două citostatice sînt folosite curent : Citarabina şi Cerubidinul.

Se folosesc numeroase combinaţii :

1. Citarabina, Daunorubicina şi 6 - Thioguanina
2. Citarabina, Doxirubinul şi 6 - Thioguanina
3. Citarabina, Vincristina, Daunorubicina şi 5 - Azamidinul
4. Citarabina, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Prednison, 6 - Thioguanina
5. Citosar, Daunorubicina, Zarubicin.

Cu aceste asociaţii remisiunea este de 62 - 90 %. In general, folosirea asociată a Vincristinei, Prednisonului, 6-Thioguaninei, Ciclofosfamidei nu ameliorează procentul de remisiuni complete şi nici durata lor. Mitoxantronul se foloseşte în formele rezistente.

Cele mai bune sînt asocierile :

Citosar 200 mg./m^2 x 7
Daunorubicină 60 mg/m^2 x 3

sau

Citosar 200 mg/m^2 x 7
Zarubicin 200 mg/m^2 x 4.

Primul control medular se face la 20 zile de la debutul terapiei. Dacă persistă blaştii în măduvă, se lărgesc schemele.

Consolidarea este necesară pentru eradicarea restului de blaşti. Unii renunţă la consolidare, dar foarte mulţi o fac precoce şi forte.

Se face cu Citosar 3000mg/m^2 x 2/zi, 6 zile, asociat cu Amsacrină; se ajunge la 50 % supravieţuitori la 5 ani durată.

Aplazia aduce o mortalitate care nu este de neglijat.

Întreţinerea

Se folosesc combinaţii de droguri cu rezistenţă încrucişată. Aceste protocoale de reinducţie pe 14 luni folosesc alternativ :

- Doxorubicină, Citosar
- Doxorubicină, 5 - azacitidină

apoi

- Vincristină, Purinethol, Methotrexat

-Citozar.

Rezultatele sînt peste 56 % remisiuni de peste 3 ani.

Tratamentul de întreţinere este indispensabil deoarece nu s-a făcut consolidarea.

Imunoterapia cu celule leucemice modificate prin "neuraminidază", BCG, levamisol nu este eficace.

Splenectomia este inutilă.

Durata terapiei este de 2 - 3 ani, de regulă.

30 - 40 % din copiii cu LANL se vindecă; dacă remisiunea completă este de peste 1 an, vindecarea este de 80 %.

Profilaxia SNC este necesară în formele meningeene şi în cele hiperleucitare. Se poate folosi şi iradierea craniană cu 2400 raci, în 12 şedinţe şi 6 injecţii intratecale de MTX 8 - 12 mg/doză şi Citozar 30 mg/m^2/doză.

Tratamentul recidivelor şi formelor rezistente

Explicarea recidivelor rezidă în :

- persistenţa de celule leucemice reziduale, care nu erau în faza de proliferare şi nu au fost atinse de citostatice ;
- unele celule stau în "sanctuare" unde nu ajunge terapia;
- unele celule sînt chimiorezistente.

Recidiva se defineşte prin reluarea proliferării leucemice ; are prognostic grav.

Se aplică scheme cu Citozar în doze mari, asociat cu Etopozid, Amsacrin sau Mitoxantron.

Remisiunea se obţine în 50 % din cazuri, dar este scurtă. Singura speranţă rămîne grefa.

Grefa medulară

Recidivele după grefă scad la 15 % faţă de cele la chimioterapie de 50 %.

Reacţii la grefă : pneumonie interstiţială, reacţii de grefă şi tardiv, complicaţii oculare şi endocrine.

Donatorul trebuie să fie HLA identic.

M_4 nu are indicaţii de grefă.

Formele cu cariotip anormal în toate mitozele au indicaţie de grefă.

Tratamente asociate

Reanimare hematologică :

- abord venos pe cateter venos central tunelizat şi silicon ;

- ionograme, bilanț fosfocalcic
- combaterea hiperuricemiei prin uratoxidază
- kaliemie normalizată înainte de a începe terapia cu antracicline
- combaterea hiperviscozității , factor de leucostazie din formele hiperleucocitare (se fac leucoforeze, exanguino-transfuzii; hiperdiureză de 4 l/m^2, fără adaos de potasiu).
- accidentele hemoragice, urmare a trombopeniei, necesită transfuzie de plachete
- CID se tratează cu Heparină 1,5 mg/kgc/zi și transfuzie de plachete (factorul V să fie peste 30 % și fibrină peste 1 g)
- în caz de neutropenie există risc de septicemie, necesitînd decontaminare digestivă parțială, tratament cu Amfotericină B .
- pentru prevenirea infecției herpetice și în mucitele severe se folosește Aciclovir
- este necesar tratamentul suprainfecțiilor virale, parazitare, micotice.

Concluzii : In 1988 LAL se vindeca în 2/3 din cazuri, iar LAHL în 50 % din cazuri. Cu grefa medulară rezultatele sînt mai bune.

LEUCEMIILE CRONICE

Reprezintă 2 - 4 % din leucemiile copilului ; sînt de tip mieloid cronic (LMC) şi numai exceptional de tip limfoid cronic.

LMC în copilărie se pot prezenta sub mai multe forme :

- una cu cromozom Ph^+, de tip adult
- alta, forma juvenilă sau mielomonocitară subacută sau cronică.

Intre aceste două forme există exceptional şi forme familiale.

LMC de tip adult

Reprezintă 2 - 4 % din leucemiile copilului, semnalată după vîrsta de 4 ani.

Splenomegalia este constantă şi adesea însoţită de hepatomegalie.

In faza cronică nu se găsesc nici adenomegalii, nici leziuni cutanate, nici hemoragii ; detresa respiratorie sau priapismul traduc leucostazia importantă.

Hemoleucotrombograma evidenţiază hiperleucocitoză peste 100^3, cu 80 % polinucleoză şi mielemie fără monocitoză ; anemie moderată şi trombocitoză.

Medulograma relevă hiperplazie cu spor al granulocitelor în toate stadiile de maturaţie ; la fel şi megacariocitele. Uneori apare fibroză reticulinică. Fosfatazele alcaline leucocitare (FAL) sînt mule şi vitamina B_{12} este crescută.

Cultura in vitro de celule medulare arată predominenţa de colonii granulocitare. Bandarea cromozomică arată cromosom Ph^+, translocaţie echilibrată a braţului lung a unui cromozom 22 pe braţul lung al cromozomului 9 (90 %) sau pe un alt cromozom.

Au fost evidenţiate protooncogene C - abl. Studiul izoenzimelor G6PD evocă originea clonală a LMC de tip adult.

Tratamentul convenţional

Fără tratament, supravieţuirea este de 18 - 24 luni.

Tratamentul p.o. du Busulfan continuu sau discontinuu şi Hidroxiuree, cu asociere de Purinethol restabileşte totul.

Splenectomia se practică rar şi cu rezultate modeste, ca şi iradierea.

In prezent polichimioterapia dă rezultate bune pentru 60 de luni.

Modern se foloseşte interferon alfa şi gama, ca şi în transformările acute limfoblastice.

Grefa medulară autologă nu este eficace; cele alogenice se folosesc în transformările acute.

Transplantul medular de la donator compatibil HLA pare a fi încununat de succes.

LMC juvenilă

Reprezintă 2o % din LMC ale copilului şi apar sub vîrsta de 4 ani.

Au fost semnalate şi forme congenitale.

Clinic se caracterizează prin hepatosplenomegalie, leziuni cutanate şi adenomegalii generalizate. Febra şi sindromul hemoragic sînt prezente în 5o % din cazuri.

Hiperleucocitoza nu depăşeşte $1oo^5/mm^3$, rar sub $2oo^5/mm^3$.

Monocitoza este de 5 - $1o^3$%, ca şi mielemia. Trombopenia este obişnuită. FAL sînt crescute, hemoglobina F este crescută în 5o% din cazuri. Hipergamaglobulinemia clonală este frecventă.

Medulograma este bogată şi hiperplazică în formele granulocitare (în toate stadiile de maturitate) şi monocite.

Nu se găseşte cromosomul Ph^+, S-au descris cromosomi supranumerari din grupa C.

Culturile "in vitro" de celule medulare arată predominenţa de colonii monocitare şi macrofage în unele cazuri.

Prognosticul este sumbru ; evoluţia sub 2 ani.

Grefele alogene rămîn speranţe terapeutice.

Factorii de rău prognostic sînt : vîrsta sub 2 ani, trombopenia, procentul mare de blaşti circulanţi şi eritroblastoza sanguină.

soare în terapie; uneori apar pe limfadenopatia hidantoinică, la cei expuşi la radiaţii sau la infecţii virale (virusul Epstein - Barr).

Anatomie patologică

In general, la copil L.N.H. sînt histologic puţin sau rău diferenţiate din punct de vedere al celularităţii, încît clasificarea pe care o adoptă oncopediatrul clinician este cea a lui Murphy.

Clasificarea Murphy :

1. Limfomul limfocitar :
   - rău diferenţiat (limfoblastic)
   - bine diferenţiat.
2. Limfom nediferenţiat :
   - tumora Burkitt
   - tumora non - Burkitt.
3. Limfom de tip limfocitic convolut
4. Limfom histiocitar
5. Limfom mixt limfocitic - histiocitar
6. Limfom imunoblastic (cu celule mari bazofile).

Există şi alte clasificări, folosite la adult, anatomo-patologice, imunologice, corelate, elaborate de Rappaport, Kiel etc.

Tabloul clinic :

Depinde în mare măsură de localizarea tumorii. In L.N.H. localizările sînt diverse şi înscriu aspecte clinice foarte variate, uneori de dilemă.

Cele mai frecvente determinări sînt :

- Adenopatii (25 - 30 % din cazurile de L.N.H) cervicale, supraclaviculare, axilare, uneori şi mediastinale (care pot produce compresiuni, obstrucţii ale cavei superioare, revărsate pleurale).
- Localizarea abdominală (30 - 40 %), realizînd manifestări gastrointestinale (cu dureri, vărsături), tumoră palpabilă în zona inferioară dreaptă şi uneori aspect de invaginaţie ileo-cecală. Intervenţia este necesară şi rezecţia este posibilă în proporţie de 90 % din cazuri.
- Localizări retroperitoneale cu infiltrare renală, pînă la manifestări de insuficienţă renală.
- 10 - 15 % din cazurile de L.N.H. sînt localizate în ţesutul limfatic Waldeyer - naso-faringe, sinusuri, maxilar, orbită (în 50 % din cazurile de limfom Burkitt).
- Alte localizări : tegumentare, osoase, la nivelul S.N.C. (frecvent întîlnite la imunodeprimaţi).

Din punct de vedere histologic, formele mediastinale sînt limfoblastice, cu marker de T-cell, apar preponderent la băieţi, au determinări osoase şi leucemizare rapidă, greu de deosebit de leucemia limfoblastică cu celule T. Formele abdominale sînt cu celule B, nediferenţiate, Burkitt sau non-Burkitt, determinînd metastaze osoase în cursul evoluţiei bolii.

Diagnosticul necesită investigaţii histologice, imunologice şi citogenetice.

Se fac examene radiologice, medulograme, tomodensitometrie, alte examene biochimice şi hematologice.

Stadializarea

Evoluţia L.N.H, mai accelerată ca în boala Hodgkin, cere studiul extinderii rapide.

Stadializarea clinică a limfomului-Burkitt

Stadiul	Extinderea tumorii
A	un singur sediu extraabdominal
B	multiple localizări extraabdominale
C	tumoră intraabdominală
D	tumoră în abdomen şi multiple localizări extraabdominale
AR	stadiul C, cu tumoră în peste 90 % din cazuri rezecabilă

Prognosticul este cel puţin favorabil în stadiile C şi D.

Clasificarea stadială a L.N.H. (după Murphy) :

Stadiul I : o singură tumoră sau o arie anatomică, cu excluderea mediastinului sau abdomenului.

Stadiul II :-o singură tumoră cu adenopatie regională; două sau mai multe arii ganglionare de o singură parte a diafragmului.
-tumora primară, de obicei ileocecală, cu sau fără asociere a ganglionilor mezenterici.

Stadiul III :-două sedii extraganglionare opuse diafragmului; două sau mai multe arii ganglionare

supra şi subdiafragmatice.
-toate determinările primare intratoracice(mediastinale, pleurale, timice).
-orice localizare primară extensivă intraabdominală.
-orice tumoră paraspinală sau epiduralá sau alte localizări.

Stadiul IV : tot ce este însoţit iniţial de afectare a SNC, os sau măduvă.

Relaţia L.N.H. - leucemie limfoblastică este următoarea : cînd blaştii medulari depăşesc 5 - 25 %, se consideră L.N.H. stadiul IV, iar peste 25 % blaşti este L.A.L. cu Tcell. 30 % din L.N.H. au o transformare L.A.L. în 6 luni de boală.

Tratamentul -

Cere o echipă bine avizată în terapia L.N.H.

In copilărie predomină 4 tipuri histologice :

- limfom limfoblastic
- limfom Burkitt
- limfom difuz cu celule mici neclivate, de tip Burkitt
- limfom difuz cu celule mari

In ultimii ani protocoalele terapeutice din L.N.H se apropie de cele din L.A.L. (inducţie, consolidare, întreţinerea, prevenţia intratecal şi iradiere cerebrală).

Aceste tratamente agresive au dus la remisiune în 80 % din formele localizate şi 70 % în cele generalizate.

Limfomul limfoblastic tratat cu 10 medicamente, comparativ cu protocoalele cu 4 medicamente (Magrath), arată că asocierea Ciclofosfamidă, Adriablastină, Vincristină, Prednison, Methotrexat în doze mari a dus la 89 % remisiune completă, oricare ar fi tipul histologic şi 60 % supravieţuire la 3 ani.

Limfomul limfoblastic şi cel nediferenţiat au fost ablate în totalitate (81 - 94 % supravieţuire la 3 ani), faţă de cele cu masă voluminoasă abdominală (33 % din cazuri supravieţuire la 3 ani).

Protocolul LSA_2-L_2 modificat dă şanse de remisiune în 86 % din cazuri (cu excepţia limfomului Burkitt), cu rezultate mai slabe în formele nediferenţiate.

$LSA_2 - L_2$

- Inducţie, consolidare :

Ciclofosfamidă, Vincristină, Rubidomicină, Prednison, Cytosar, 6-Thioguanină, L-Asparaginaza, BCNU, Methotrexat intratecal.

- Menţinere :

Ciclofosfamidă, 6-Thioguanină, Hidroxiuree, Rubidomicină, BCNU, Cytosar, Vincristină, Methotrexat intratecal.

Inducţia în limfomul limfoblastic este de mare toxicitate.

Asocierea APO (Adriamicină, Prednison, Vincristină) dă rezultate excelente în limfomul limfoblastic, cu 76 % remisiune la 4 ani.

In formele localizate se folosesc scheme SJCRH :

- inducţie NHL 75 (ciclofosfamidă, Vincristină, Prednison) sau NHL 78$^{+}_{-}$ iradiere;

- menţinere cu Purinethol şi Methotrexat,

Radioterapia pe masa tumorală voluminoasă nu sporeşte durata remisiunii, dar dă complicaţii pe durată lungă.

Prin terapii secvenţionale (1987 - grupul argentinian) sau prin protocolul german BFM se pot ameliora însă rezultatele.

Se asociază terapia insuficienţei respiratorii, vasculare şi metabolice, cu Alopurinol, hidratare, alcalinizarea urinii, bicarbonat i.v., la iradiere şi chimioterapie, în vederea restrîngerii tumorii pentru tratament rezecabil.

In caz de leucemizare - 1/3 iradiere SNC, apoi inducţie, consolidare, menţinere.

Sediul este un element preţios pentru prognostic.

Limfomul Burkitt

Majoritatea limfoamelor Burkitt prezintă o evoluţie rapidă prin afectarea abdominală (intestinală, retroperitoneală, renală etc), fără extindere extraabdominală.

Terapia limfomului Burkitt este similară cu formele de leucemie non - limfoblastică cu risc ridicat.

Diagnosticul este necesar cît mai rapid : citologic, biopţie etc. In diagnostic sînt necesare : ultrasonografia, tomografia, radiografia, examenul L.C.R., teste biochimice şi enzimatice moderne, LDH etc.

Simultan cu stadializarea se aplică tratament cu Alopurinol 200 - 500 mg/m^2/zi, administrare de lichide şi bicarbonat 70 mEq/l, pentru a ridica pH-ul peste 7 şi a preveni nefropatia urică. Rar este necesară hemodializa, cînd creatininemia depăşeşte 10 mg%, potasemia peste 6 mEq/l şi există hipocalcemie.

Chirurgul va acţiona după chimioterapie pentru reducerea volumului tumoral.

Iradierea în limfomul Burkitt este puţin sau deloc indicată.

Pentru limfoamele agresive cu evoluţie rapidă, adesea şi fatală, tratamentul de primointenţie constă în polichimioterapie în stadiile II-IV, iar în stadiul I se poate asocia şi radioterapia.

Scheme folosite :

1. Chimioterapie de primă generaţie :

- schema C-MOPP asociază Ciclofosfamida, Nitrogen mustar, Vincristină, Natulan, Prednison.

Rezultate : remisiune completă în 40% din cazuri, supravieţuire lungă în 30% din cazuri.

- schema CHOP asociază Ciclofosfamidă, Rubidomicină, Vincristină, Prednison.

Rezultate : remisiune completă 60%, supravieţuire lungă 40%.

2. Chimioterapia a doua generaţie :

Presupune folosirea dozelor mari şi învingerea rezistenţei dobîndite la citostatice prin cicluri apropiate şi alternanţă de droguri mielo-şi nonmielotoxice.

- schema M-BACOD foloseşte methotrexat, Bleomicină, Adriamicină, Ciclofosfamidă, Vincristină şi Dexametazonă.

- schema pro MACE-MOPP asociază Prednison, Methotrexat, Rubidomicină, Ciclofosfamidă, Etoposide şi schema MOPP.

Rezultate : remisiune completă 75%, supravieţuire lungă 60%.

3. Chimioterapie de a treia generaţie.

- schema pro MACE-CYTABOM asociază la schema pro MACE Cytosar, Bleomicină, Vincristină şi Methotrexat.

- protocolul LNH 84 presupune inducţie cu trei cicluri de Ciclofosfamidă, Adriamicină, Vincristină, Prednison şi Bleomicină, iar consolidarea se realizează cu doze mari de Methotrexat şi L-asparginază.

- protocolul LNH 87 implică terapie de consolidare cu doze mari de Ifosfamide, Etopside, L-asparaginază şi Citarabină, autogrefă medulară şi Mitoxandron.

Rezultate : remisiune completă 82%, supravieţuire îndelungată 70%.

4. Chimioterapia de recuperare.

Se foloseşte pentru cele 10-20% din cazuri la care nu se obţine remisiune completă cu chimioterapice de a treia generaţie. Se aplică asocieri cu doze mari de Cytosar, Cisplatin, cortizonici (DHAP-ASHAP) sau Etoposide, Mitoxandron şi Ifosfamidă (MIMs - MIV).

Obişnuit în stadiul I şi II (Murphy) sau A,B, AR (Ziegler) faţă de stadiile III şi IV.

Chirurgul va acţiona după chimioterapie pentru reducerea volumului tumoral.

Iradierea în limfomul Burkitt este puţin sau deloc indicată.

Tratament specific :

După 1980 rata de supravieţuire, chiar în stadiile III sau IV, este peste 50 %.

Drogurile cele mai folosite sînt Rubidomicina şi Ara-C (în doze standardizate sau doze mari), Podofilina (VP - 16 şi VM - 26), 6 - Thioguamina şi CCNU.

Se mai foloseşe imuno şi mielosupresie, precum şi stăpînirea infecţiei cu antibiotice.

NEUROBLASTOMUL

Este o tumoră malignă embrionară a ţesutului simpatic (cu celule care derivă din creasta neuronală şi meduloadreno-suprarenală), specifică copilului.

Reprezintă a treia neoplazie în copilărie, realizînd un procentaj de 6,9 % dintre tumori, mai ales sub vîrsta de 3 ani.

Frecvenţa bolii este de 10 cazuri anual la un milion de copii de vîrstă 0 - 4 ani şi respectiv de 4 cazuri între 5 şi 9 ani.

Repartiţia pe sexe este egală.

Există cazuri în fratrie; asocierea cu neurofibromatoza este frecventă.

Este notată şi regresia spontană a tumorii în procent de 5 - 10 % din cazuri.

Clinică. Diagnostic.

Simptomatologia depinde de localizarea tumorii posterior de-a lungul rahisului. 70 % din neuroblastoame au localizare retroperitoneală, cu punct de plecare de la suprarenală; 20 % au localizare toracică; 10 % au localizări regionale cervicale sau sacrate.

Aproape 60 % din neuroblastoame sînt metastazate în momentul diagnosticului (metastazele cele mai frecvente sînt cele osoase şi medulare - 82 %, ganglionare - 28 %, hepatice - 22 % şi subcutanate 12 %).

Clinic, se manifestă prin alterarea stării generale,

paloare, obosealá, anorexie, dureri osoase, noduli subcutanaţi, hematoame periorbitare spontane (sindrom Hutchinson), adenopatii rare.

In formele localizate se poate palpa masa tumoralá sau se poate constata împingerea organelor vecine : tulburári respiratorii cînd sediul este toracic, tulburári neurologice în neuroblastomul în sablier, tulburări digestive la nivelul abdomenului.

Simptome asociate :

- diareea motorie, legatá de secreţia excesivá de V.I.P (vasoactiv intestinal peptid) de cátre tumorá;
- sindromul oculo-cerebelo-mioclonic.

Sindromul Pepper apare la copilul sub 1 an la care neuroblastomul evoluează cu hepatomegalie, tumora primitivá nedepistabilá sau de volum mic. In acest caz metastazele sînt şi medulare şi uneori şi osoase. Au, în general, un prognostic mai bun decît neuroblastoamele întîlnite la copii peste 1 an vîrstá. Cedează spectacular la chimioterapie şi radioterapie.

Simptome atipice : Rar apar în neuroblastom : sindrom Cushing, febră care este prelungitá, anemie cu eritroblastozá medulará, CID.

Stadializarea clinicá a neuroblastomului (după Evans)

Stadiul I : Tumorá limitatá la structura unui singur organ.

Stadiul II : Tumorá extinsá de la organul cu structurá, fárá a depăşi linia mediană. Pot fi afectaţi ganglionii limfatici regionali de aceeaşi parte cu tumora.

Stadiul III : Tumorá extinsá peste linia mediană şi grupe ganglionare bilaterale interesate.

Stadiul IV : Tumori care afectează scheletul, organe parenchimatoase, ţesuturi sau grupe ganglionare la distanţá.

Stadiul IV S : Tumori care pot fi în stadiul I şi II sau cu prezenţa mai multor sedii : ficat, piele, máduvá.

Biologie

Dozarea catecolaminelor urinare evidenţiază valori crescute : acid vanil mandelic (normal 5 - 10 micromoli) şi acidul homovanilic (normal 11 - 28 micromoli). Creşte activitatea tyrosinhi-

droxilazei.

Enolaza este crescută.

Prin imunomarcaj în fluorescenţă s-a pus în evidenţă în neuroblastom receptorul toxinei tetanice.

Prin anticorpi monoclonali dirijaţi contra celulelor neuroblastice este posibilă diferenţierea formelor de neuroblastom cu celule nediferenţiate.

Alţi markeri folosiţi în diagnosticul neuroblastomului sînt : feritina, gangliozidele, V.I.P.-ul.

Genetica şi oncogenele

Descoperirea oncogenelor şi studiile genetice au evidenţiat în neuroblastom deleţie monoparţială pentru braţul scurt al cromosomului 1, precum şi deleţii distale după banda 1p31(7o %- din cazuri) în celulele neuroblastice.

Amplificarea oncogenei N - myc poate apare în 5o % din cazurile de neuroblastom stadiile III şi IV.

Anatomopatologia

Clasic, tumora este lobulată. Celulele neoplazice sînt mici, cu nucleul dens, citoplasma redusă, cu o prelungire fibrilară; se pot dispune în rozete.

In alte forme, cu celule mai diferenţiate, aspectul este de celulă ganglionsuronală (ganglioneuroblastom). Alteori sînt celule mai mature (ganglioneurînom - tumoră benignă).

Bilanţul de extindere are în vedere :

- mielograma, efectuată în mai multe locuri (20 % din neuroblastoame au invazie medulară);

- biopsia medulară, pentru a se recunoaşte şi formele metastatice nediagnosticate prin mielogramă;

- imagerie - radiografii, tomodensitometria, ecotomografia, rezonanţa magnetică şi scintigrafia pot aduce elemente de extindere.

Prognostic

Prognosticul formelor metastatice este foarte sever, chiar cu tratamente agresive; numai 3o % din copii se pot vindeca de neuroblastom.

In sindromul Pepper (sub vîrsta de 1 an) rata de vindecare este de 75 %.

Prognosticul este legat şi de operabilitatea înainte de

metastatare şi după chimioterapie.

Tratamentul

Este combinat, folosind chirurgia, iradierea şi chimioterapia.

In actul chirurgical, iniţial sau după iradiere, chimioterapie, este important volumul exerat din tumoră ; intervenţia se poate relua după iradiere şi chimioterapie, pentru a exera cît mai mult.

Chimioterapia cu Vincristină, Ciclofosfamidă, Doxorubicină şi Dacarbazin produce remisiune în 80 % din cazuri.

Stadiul IV S are un prognostic bun, de 80 % supravieţuire peste 2 ani.

După 2 ani vîrstă prognosticul este sever, chiar dacă se obţine remisiune, ceea ce nu se întîmplă decît rareori.

NEFROBLASTOMUL
Tumora Wilms

Este cea mai frecventă tumoră renală la copil, tumoră embrionară, cu evoluţie rapidă şi metastaze pulmonare, sensibilă la cnimio şi radioterapie, ceea ce explică procentul de vindecări (80 % şi peste). In atenţie azum se află problema secvelelor.

Epidemiologie - Genetică

Frecvenţa nefroblastomului este de 5 - 8 % din totalul bolilor maligne ale copilului (1/10.000 naşteri). Afectează preponderent copiii în vîrstă de 1 - 5 ani, fără diferenţe pe sexe. Mai frecvent este afectat rinichiul drept (în 6,5 % din cazuri localizarea este bilaterală de la început în 2/3 şi în 1/3 sînt afectaţi succesiv ambii rinichi).

Malformaţii genetice asociate : Uneori se asociază cu absenţa irisului (aniridie), hemihipertrofie corporală, malformaţii genito-urinare.

S-au raportat frecvent cazuri familiale. S-a propus chiar o teorie genetică nedemonstrată.

Deleţii (11 p ; 13) ar putea fi rar asociate.

Anatomie patologică

Nefroblastomul este o tumoră voluminoasă, deformînd rinichiul, situată mai ales la un pol renal; poate fi multifocală, unică sau multilobată; pare separată de ţesutul sănătos - aspect de pseudocoş (coajă de ou).

Pe secţiune are aspect heterogen, cu zone cornoase, necrotice, pseudochistice.

Diseminarea la distanţă se face pe cale hematogenă, afectînd pulmonii şi ficatul; ganglionii regionali sînt afectaţi.

La microscopie aspectul este de tumoră embrionară, care conţine în principal trei tipuri de ţesut şi anume :

- ţesut blastematos, nediferenţiat, monomorf, bazofil ;
- ţesut de diferenţiere epitelială ;
- ţesut cu elemente de diferenţiere mezenchimatoasă, mai ales fibroblastic şi muscular.

Ca forme particulare histologice, se deosebesc :

1. forme anaplazice şi sarcomatoase, cu prognostic sever;

2. forme fibroadenomatoase şi multichistice;

Clasificare pe stadii

Stadiul I : tumoră neruptă, limitată la rinichi, complet rezecabilă; este posibilă invadarea calicelor şi bazinetului.

Stadiul II : tumoră întinsă chiar şi perirenal, cuprinzînd şi ganglionii hilari şi periaortici, vasele renale (mai ales venele renale) şi chiar ureterul, dar rezecabilă.

Stadiul III : exereză incompletă, fără metastaze hematogene; tumoră ruptă anterior sau în timpul intervenţiei; metastaze peritoneale, ganglioni periaortici şi în jurul originii arterei renale; orice exereză incomplet făcută.

Stadiul IV : metastaze la distanţă, la nivel pulmonar, hepatic, osos, cerebral, indiferent de starea locală.

Stadiul V : afectare bilaterală de la început sau cu interval (dacă ganglionii s-au înlăturat, se înscrie în stadiul II).

Protocolul SIOP :

Stadiul I : capsula nedepăşită
Stadiul II : capsulă depăşită
Stadiul III: tumoră cu exereză incompletă.

Clinică. Diagnostic

Clinic, revelatoare sînt semnele banale în afara hematuriei (semnalată la 1/5 din cazuri).

Tumora abdominală, descoperită întîmplător, de volum mare, dezvoltată anterior, fermă, netedă, puţin mobilă, indoloră. Esenţială este creşterea rapidă în volum între două examene consecutive ; rar dureri, rar hipertensiune arterială, foarte rar anemie (prin hemoragie intratumorală, necesitînd intervenţie de urgenţă).

Examenul radiologic abdominal, fără contrast, evidenţiază masă opacă refulînd ansele intestinale.

Urografia intravenoasă arată tumoră retroperitoneală şi intrarenală care bulversează arhitectura renală normală.

Echografia relevă natura solidă, heterogenă.

Tomodensitometria este rar necesară.

Arteriografia renală selectivă este utilă în formele bilaterale.

Explorarea zonelor de metastaze pulmonare, osoase etc.

Diagnostic diferenţial

Radiologic se face diagnostic diferenţial cu malformaţii

chistice (mai frecventeea tumora), hidronefroza, nefromul mezoblastic, tumori extrarenale cu invadare renală.

Metastazele sînt în proporţie de 10 % la diagnosticul iniţial, restul apar în primii 2 ani, în ordine descrescîndă la nivel pulmonar 80 %, abdominal (fără ficat) 33 %, hepatic 19 %, osos 13 %, ganglionar superficial 9 %.

Supravieţuirea actuală este de 50 % la 7 - 8 ani (1972 - 1980).

Factori de prognostic

Vîrsta sub 2 ani, 63 % fără recidive. Talia tumorii (peste 250 g. greutate prognosticul este sever).

Stadiul şi histologie - formele particulare au prognostic sever (blînd în fibroadenomatoase).

Tratament

Progresele realizate în ultima vreme au permis tratamentul prin chirurgie, radio şi chimioterapie.

Nefrectomia este timpul esenţial terapeutic, necesitînd un chirurg experimentat, abil.

Radioterapia este importantă, tumora avînd o mare radiosensibilitate. Se folosesc doze sub 15 Gy, rar 30 Gy, pentru tumoră şi metastaze.

Complicaţiile radioterapiei sînt rahidiene, pulmonare (tardive).

Chimioterapia a înregistrat mari progrese (se efectuează înainte de intervenţie şi după intervenţia chirurgicală; de asemenea, în caz de metastaze).

Droguri active :

- Actinomicina D (Cosmegen), 15 gama/kgc/zi în cure de 3 - 5 zile;

- Vincristina 1,5 mg/m^2/săptămînă, 2 - 8 săptămîni după protocol;

- Doxorubicina 50 mg/m^2 la 3 - 4 săptămîni (azi se folosesc droguri mai puţin toxice pentru cord - Epirubicina, Farmorubicina) ;

- Ifosfamida (Halocran), derivat de Ciclofosfamidă - doze mari 3 g/m^2;

- Vepesid (VP16) 100 mg/m^2, 5 zile consecutiv.

Există diferite protocoale de asociere, în funcţie de stadiul tumorii.

Inducţia preoperatorie durează în medie, 4 săptămîni.

La sugarul sub 6 luni, după 2 - 3 prize de Vincristină (2/3 din doză), dacă tumora nu este foarte voluminoasă, se rezecă.

Metastazele sînt de stadiul IV, mai ales pulmonare, în cas de metastaze pulmonare se face iradiere şi/sau chimioterapie în triplă asociere - Actinomicină D, Vincristină şi Epirubicină - apoi se efectuează nefrectomia.

Metastazele tardive beneficiază şi de Doxorubicină şi Ifosfamide.

Formele bilaterale : Cele bilaterale de la început beneficiază de Vincristină şi Actinomicină. Chirurgie conservatoare - nefrectomii parţiale.

Se face radioterapie (1200 razi). Postoperator se aplică chimioterapie.

Complicaţii acute : hepatice, pneumopatii, nefrite de iradiere, care impun terapia de modulare.

Rezultate terapeutice (SIOP, 1980 - 1987).

Stadiul	Lot	Supravieţuiri %	Supravieţuiri fără recidivă
I	257	93	86
II N.O.	108	88	75
II şi III	66	83	66
I-II-III	431	90	79
IV	108	58	48
Histologie favorabil	776	84	77
Histologie defavorabil	78	73	54

Sechele ale terapiei

Sînt cunoscute în ultimul deceniu; 8 din 10 trataţi se vindecă fără sechele.

După iradiere rahisul este fragil şi necesită corset.

Rinichiul unic, mai ales după iradiere, nu poate funcţiona mult timp.

Există risc de a dezvolta a doua tumoră.

Progenitorii pot avea malformaţii.

HISTIOCITOZA X (HX)

Cuprinde un grup de boli heterogene - sindroamele histiocitare - care provin din proliferarea şi activarea sistemului fagocitelor mononucleate reprezentate de către macrofagele tisulare, monocite şi precursorii lor medulari.

Se împart în : histiocitoze tumorale maligne şi histiocitoze reacţionale (secundare unui proces infecţios şi/sau unui deficit imunitar congenital sau cîştigat).

HX sînt definite prin proliferări ale celulelor Langerhans, înrudite fagocitelor mononucleate, asimilate unei afectări tumorale cu malignitate redusă sau reacţională, ceea ce face ca terapia propusă să fie cu rezultate aleatorii.

Lichtenstein (1953) grupează, sub denumirea HX, trei boli :

- boala Hand - Schuller - Christian;
- boala Letterer - Siwe ;
- granulomul eozinofil al osului.

Toate au histopatologic granulomul compus din histiocite "anormale", limfocite, granulocite şi macrofage (unicitatea lor a fost dovedită de Basset în 1965, care evidenţiază în citoplasma histiocitului patologic o structură pentalamelară asemănătoare granului Birbeck din celula Langerhans a epidermului, pe care a denumit-o corp X).

Etiopatogenie : Deficitele imune evocă şi seamănă cu HX Letterer - Siwe.

In HX, Kragballe a emis ipoteza unui deficit funcţional al monocitului; alţii au emis ideea unui deficit timic.

Osband a incriminat deficitul T-supresor, corectabil cu extracte timice.

S-au raportat şi alterări histologice timice cu hipoplazie, cu disfuncţie a corpusculului Hassal, involuţie cu depletiţie limfoidă corticală.

Rămîn multe incertitudini în etiologia HX.

Epidemiologie : Frecvenţa este de 0,5 la un milion de copii în S.U.A. (comparativ cu 47 de leucemii).

50 % din cazuri apar sub vîrsta de 5 ani.

Formele grave diseminate reprezintă 11 - 20 % din totalul HX. Sexul masculin este dublu afectat în raport cu cel feminin.

Anatomie patologică : Histopatologic, leziunea de bază este un granulom compus din grămezi de histiocite şi de granulocite şi limfocite - unele histiocite sînt celule Langerhans.

Acest aspect descris variază cu stadiul evolutiv şi localizarea. Uneori leziunile sînt proliferative, formate aproape numai din histiocite, urmate de necroză şi un infiltrat de granulocite, în majoritate eozinofile sau de fibroză şi o încărcare xantomatoasă. Histiocitele au o morfologie benignă, dar uneori prezintă mitoze; se pot observa celule multinucleate.

Diagnosticul se bazează pe aspectul histopatologic caracteristic la microscopia optică, dar identificarea celulelor Langerhans la microscopia electronică este patognomonică pentru HX. Citoplasma sa cuprinde corpi X, structuri pentalamelare alungite, compuse dintr-o dublă membrană externă, de un ax central barat de striaţii periodice evocînd închiderea Zlair; numărul lor variază de la o celulă la alta, ca şi lungimea şi forma rectilinie sau flexuoasă. In unele cazuri ele prezintă o tumefacţie la una din extremităţi sau par să continue cu membrana citoplasmatică.

Numărul celulelor care conţin granule variază între 5 - 7 % şi explică de ce uneori este greu de identificat celula Langerhans.

In 2 - 3 % din cazuri structuri trilamelare în formă de buclă, virgulă, uneori în continuare cu reticulul endoplasmic, pot acoperi corpii X.

Unii markeri histochimici sau imunohistochimici, în particular CD_1, contribuie la diagnostic.

Clinic : Localizările pot fi :

1. Cutanate - sînt frecvente la sugari; realizează o erupţie scuamoasă papulo-crustoasă brună, uneori purpurică, pe scalp, pliuri de flexiune şi trunchi (de aspectul unui maieu); la nivelul mucoasei gingivale, perianale şi vulvare leziunile sînt ulcero-necrotice.

Xantoamele sînt rare la copilul mare, localizări inghinale rare.

Leziunea interesează dermul papilar, ulceraţia secundară apare după ruptura membranei bazale.

2. Afectări osoase unice sau multiple - sînt frecvente la toate vîrstele. Se pot manifesta prin dureri, tumefacţii mai ales craniene, otită în caz de localizare mastoidiană sau excepţional o fractură. Cel mai frecvent afectate sînt craniul şi oasele lungi, apoi bazinul, vertebrele, coastele.

Cu vremea, granulomul eozinofil devine xantomatos şi fibros; uneori invadează părţile moi.

Radiologic apare imagine tipică de geodă, bine delimitată, respectînd şi sufland corticala.

3. Localizarea pulmonară

Poate fi unică radiologic şi se traduce prin tulburări respiratorii, cu modificări în explorarea funcţională şi difuziunea CO_2 diminuată. Radiologic poate apare o scădere a transparenţei pulmonare, aspect nodular sau reticulo-nodular diseminat sau imagine "în cuib de rîndunică" sau "fagure de miere".

Există risc de pneumotorax.

Leziunile au ca substrat distrugerea şi infiltrarea alveolara şi bronşică, cu fibroză progresivă. Histiocitele pot fi evidenţiate prin spălătură bronşică, la microscopul electronic şi prin marcaj CD_1.

4. Infiltrarea organelor hematopoetice (ganglioni, splină, ficat, măduvă osoasă) - se întîlneşte la sugari.

Adenopatiile sînt rar voluminoase; splina este adesea mare, proliferarea interesînd mai ales sinusurile marginale şi medulare. Hepatomegalia apare prin afectare parenchimatoasă intralobulară şi portală, cu distrugerea canaliculelor biliare; secundar leziunile pot evolua către fibroză şi ciroză (icterul, edemele, hiperbilirubinemia şi citoliza sînt de rău prognostic).

Invadarea medulară este definită prin prezenţa de grămezi de 5 - 10 histiocite, evidenţiate mai uşor prin biopsie decît prin puncţie; imunodetecţia cu antiscrpi monoclonali CD_1 este însă o metodă puţin utilizată.

In afara afectării medulare şi alţi factori intervin în scăderea elementelor sîngelui periferic: hipersplenismul, scăderea absorbţiei fierului, eozinofilia şi monocitoza moderată; în periferie nu se găsesc celule Langerhans.

Infiltratul timic este rar detectat ca masă voluminoasă; mai frecvent este găsit histologic.

5. Tulburări digestive - sînt puţin analizate ?

- diareea cu enteropatie exudativă este întîlnită în formele grave; rezultă dintr-un proliferat histiocitar în lamina propria a intestinului.

6. Semne endocrine

Se datoresc invaziei axei hipotalamo-hipofizare, fără a fi obligatorie o atingere osoasă a şeii turceşti.

In cea mai mare parte a cazurilor este vorba de un infil-

trat microscopic, nevizibil la scanner şi care nu induce hipertensiune intracraniană.

Diabetul insipid şi deficitul în hormon de creştere complică HX în 30 % din cazuri. Mai pot apare hiperprolactinemie, hipogonadism, hipertiroidism prin infiltraţie tiroidiană, deficite care se corectează prin opoterapie.

Rar s-au semnalat afectări cerebeloase sau de trunchi cerebral sau compresiune rahidiană.

Nervii craniени pot fi lezaţi în traiectul lor intraosos; exoftalmia uni sau bilaterală denotă foarte frecvent o localizare orbitară.

Principalele tablouri clinice şi evolutive :

a) Granulomul eozinofil al osului

Apare la copilul mare, izolat sau multiplu, cu evoluţie spre vindecare. Forma pulmonară izolată rămîne rară.

b) HX cutanată congenitală, spontan rezolutivă

Recent descrisă de către Hashimoto, afectează noul născut. Leziunile cutanate sînt multiple, mai ales nodulare şi nu există afectare sistemică sau osoasă asociată.

In microscopia optică histiocitele au incluzii PAS pozitive, infiltrează dermul amestecat cu eozinofilele şi celulele multinucleate. La microscopia electronică se găseşte un procent de histiocite cu corpi denşi formaţi din lamele concentrice. Această formă se vindecă spontan sau în cîteva luni şi trebuie diferenţiată de boala Letterer - Siwe la debut.

c) HX diseminată cronică

Intîlnită după vîrsta de 2 - 3 ani, se caracterizează prin afectare osoasă şi viscerală multiplă şi are o evoluţie prelungită întreţăiată de pusee : triada cronică Hand - Schuller - Christian, asociind lacune osoase, diabet insipid şi exoftalmie.

d) HX acută diseminată - boala Letterer - Siwe

Este întîlnită la sugari şi copii sub 2 ani; formele congenitale nu sînt excepţionale. De la început afectarea este viscerală generalizată, cu evoluţie acută, cu alterarea rapidă a stării generale, leziuni cutaneo-muscoase, localizări hepato-spleno-ganglionare, pulmonare, osoase, digestive şi medulare.

Evoluţia fără tratament este mortală. Există şi forme intermediare la punerea diagnosticului sau în cursul evoluţiei; în decursul timpului poate trece în forme cronice sau se poate vindeca.

Factorii prognostici:

Vîrsta sub 2 - 3 ani este de prognostic rău, cu o mortalitate spre 30%.

După diseminare, boala are ca rată de deces :

- 5 % cînd sînt afectate două organe;
- 100% dacă sînt 7 - 9 organe afectate.

Localizările cutanate, osoase sau hipofizare ar putea fi mai favorabile ca evoluţie, în raport cu afectarea medulară. Existenţa suferinţei hepatice, pulmonare sau hematopoetice duce la evoluţie spre deces în 50 % din cazuri.

Aspectul histologic este mai puţin evocator pentru prognostic.

O clasificare în patru stadii clinice combină trei factori prognostici principali : vîrsta, diseminarea şi disfuncţia de organe care permit o evaluare iniţială, dar prudentă.

Parametri prognostici	Număr de puncte
Vîrsta la diagnostic :	
- sub 2 ani	1
- peste 2 ani	0
Număr de organe afectate	
- sub 4	0
- peste 4	1
Disfuncţia de organe	
- nu	0
- da	1

Disfuncţia de organe se apreciază prin :

- proteinemie sub 55 g‰; serine sub 25 g‰
- bilirubină peste 15 mg‰
- edeme, ascită
- măduvă osoasă : Hb. sub 10 g%, leucocite sub 4‰/mm^3, neutrofile sub 1500/mm^3, trombocite sub 100.000/mm^3
- cianoză, tuse, pneumotorax, pleurezie.

BIBLIOTECA U.M.F. IASI
BARCOD: 0561022388
Inv.
BIBLIOTECA U.M.F. IASI
Cota 874

Stadii clinice	Total puncte
I	0
II	1
III	2
IV	3

1983 - 1985

Diagnosticul pozitiv se pune pe aspectul tipic al granulomului la microscopul optic şi la cel electronic şi marcaj CDi foarte specific - proliferarea celulelor Langerhans.

Diagnostic diferenţial

Nu sînt probleme în caz de localizări osoase multifocale.

In afectarea unifocală imaginea radiologică poate simula osteomielita, sarcomul Ewing sau hemangiomul şi este deci necesară confirmarea histologică.

In forma diseminată, afectarea pulmonară se poate confunda cu o infecţie oportunistă pe chimioterapie.

Leziunile pielii capului trebuie deosebite de dermatita seboreică, eczema atopică sau histiocitoza papulo - necrotică non X.

In unele situaţii se poate discuta diagnosticul diferenţial cu histiocitoze reacţionale sau maligne, dar microscopia electronică, imunologia şi citogenetica le departajează.

Tratamentul

1. Pentru formele localizate :

Osul : Granulomul eozinofil se chiuretează, urmat sau nu de grefă. In formele multifocale ne abţinem; poate în determinările mastoidiană, cotiloidiană sau vertebrală să fie necesară vreo intervenţie.

Radioterapia este necesară pentru leziuni evolutive puţin accesibile chirurgiei sau recidivelor după chiuretaj. In general, este bine de evitat gestul chirurgical deşă nu este strict necesar, de teama tumorii secundare. Doza de 1000 razi pare suficientă.

Corset pentru localizările vertebrale; la fel în cele cervicale (există risc de compresiune medulară).

Radioterapia poate accelera procesul de cicatrizare în caz de liză vertebrală mare.

Diabetul insipid : Este controversată iradierea; este efi-

cientă dacă se aplică precoce, în doze de 8 - 12 Gray.

Pielea : Leziunile submate întinse regresează sub Cloral-hidrat de Clormetină 0,1 - 0,2 mg.o soluţie apoasă, în aplicaţii zilnice, timp de o săptămînă.

Tratamentul formelor diseminate :

a) Chimioterapia- Eficacitatea antimitoticelor este dificil de evaluat. Lahey a pus accentul pe ameliorarea prognosticului la peste 60 - 70 % din cazuri (mai precar la sugarul mic).

Polichimioterapia la sugar este riscantă în raport cu monoterapia.

Curent este folosită Vinblastina 6 mg/m^2 în administrare unică, săptămînal, asociată cu sau fără corticoterapie (care are efect pentru starea generală şi pentru febră).

Etoposide (VP16) în doză de 100 - 150 mg/m^2 şi în comparaţie cu Vinblastina nu sînt deosebiri .

Citarabin subcutanat în doze mici de 0,5 mg/kg/c x 2 zile, în tratament continuu, a permis să se obţină un răspuns în 50 % din cazurile refractare la Etoposide şi Vinblastină .

Durata terapiei poate fi de 6 luni - 1 an sau mai mult. Reanimarea hematologică este necesară la denutrit şi infectat.

b) Imunomodulatoarele

Extractele timice în injecţii zilnice de 1 mg/Kg/c au dat lui Osband rezultate chiar în stadii avansate (produsele naturale sînt mai active decît cele sintetice).

Are rezultat şi interferonul alfa.

c) Tratamente grele

In formele grave se trece la o asociere :

- iradiere hemicorporeală sau totală
- chimioterapie grea, cu mai multe citostatice
- allografă de măduvă.

Sechele: In HK 50 % din pacienţii vindecaţi au sechele şi anume : inegalităţi în lungimea membrelor, deformaţii rahidiene, asimetrie de maxilar, căderi de dinţi, surditate în caz de otite de repetiţie, infecţii oportuniste şi afectare hepatică, complicaţii neurologice, retard intelectual.

A doua neoplazie poate apare pe tiroidă sau la nivel hepatic, cerebral, osos sau leucemii.

MALNUTRITIA SUGARULUI SI COPILULUI MIC (DISTROFIA)

Reprezintă.o problemă majoră de sănătate publică prin implicaţiile multiple de ordin medical şi psihosocial,pe prim plan situîndu-se impactul acesteia asupra morbidităţii şi mortalităţii infantile şi a copilului de 1-4 ani.

Definiţie=tulburare cronică a stării de nutriţie determinată de carenţa de proteine şi/sau calorii.Prin tulburare cronică a stării de nutriţie se înţelege încetinirea sau oprirea creşterii pe o perioadă mai mare de o lună,cu o abatere de două deviaţii standard faţă de normalul vîrstei sau cu o diferenţă mai mare de 10% faţă de valorile medii ale vîrstei.

Malnutriţia reprezintă o insuficienţă de creştere secundară deficitului de aport alimentar şi prin aceasta se deosebeşte de insuficienţa primară de creştere,care reprezintă o componentă a unor boli organice,metabolice,genetice,etc.Tulburarea de creştere,denumită în acest caz hipotrofie staturp-ponderală,se produce şi în condiţii de îngrijire şi alimentaţie corectă.

Clasificarea se face în funcţie de gradul de severitate şi de modalităţile de producere.

.Gradul de severitate foloseşte drept parametru indicele ponderal (greutatea reală/greutatea ideală pentru vîrstă).Incadrarea se face în funcţie de valoarea indicelui ponderal în trei grade,folosind criteriile internaţionale (după Gomez) admise şi de OMS:

I.Malnutriţie uşoară şi medie:
- -gradul I(clasificarea Gomez) IP=0,90-0,76
- -gradul II(clasificarea Gomez) IP=0,75-0,61

II.Malnutriţia severă:
- -gradul III(clasificarea Gomez) IP=sub 0,60

Forme clinice:-malnutriţia protein-calorică severă (marasmul)
-malnutriţia proteică severă (kwashiorkor)

.Modalităţile de producere pot fi:
-deficit de proteine;
-deficit caloric global;
-deficit mixt-proteine şi calorii

In ţara noastră formele etilogice cele mai frecvente sînt cele mixte, produse prin dezechilibre alimentare:
.exces de făinoase cu aport scăzut de proteine şi/sau calorii;
.exces de proteine din lapte de vacă cu deficit de calorii.

Este mai frecventă în condiţii socio-economice precare:familii numeroase ,familii cu venit scăzut.

Etiologie. 115

1.Greşeli alimentare:

-cantitative:-hipogalactie maternă;
-diluţii necorespunzătoare de lapte,zaharare insuficientă;
-nefolosirea mucilagiului de orez ca lichid de diluţie;
-copii anorexici;

-calitative:raţie alimentară dezechilibrată:
•raţie insuficientă de proteine sau
•proteine cu utilizare redusă(lapte de vacă nemodificat,proteine vegetale),concomitent cu un exces de făinoase (diarei recidivante şi realimentări predominant cu făinoase);
•carenţă de lipide(lapte semiecremat mai mult de 4-6 săptămîni)

2.Infecţii recidivante sau severe duc la:

-tulburări gastro-intestinale şi ale metabolismului intermediar, care necesită repaos digestiv repetat,care favorizează malnutriţia care,la rîndul ei,scade rezistenţa la infecţii,ducînd la instalarea unui cerc vicios;
-scăderea apetitului;
-creşterea nevoilor prin febră şi agitaţie;

Infecţii implicate:infecţii respiratorii recidivante,pneumonia cu pneumocystis carinii,diareea,otoantrita,infecţia urinară.

-administrarea excesivă şi de lungă durată a antibioticelor poate induce malabsorbţie prin:scăderea activităţii dizaharidazice intestinale şi prezintă concomitent efect anorexiant.

3.Malformaţii congenitale şi anomalii enzimatice ereditare acţionează prin:-împiedicarea suptului/deglutiţiei;

-consum energetic crescut de cauză hipoxică,în malformaţii congenitale de cord;

-pierderi excesive de factori nutritivi (enteropatia cu pierdere de proteine);

-absorbţie sau digestie defectuoasă (deficite enzimatice intestinale,mucoviscidoza);

-utilizare defectuoasă prin blocaj enzimatic (tezaurismoze);

4.Carenţe de îngrijire:neglijarea ritmului fiziologic de alimentaţie, trecerea precoce la o alimentaţie necorespunzătoare vîrstei, privaţiuni afective (copii ocrotiţi în instituţii închise),

mediu insalubru (poluat,insuficient oxigenat,cu variaţii mari de temperatură,cu încărcătură microbiană mare).

Criterii de apreciere a stării de malnutriţie la vîrsta de sugar.

1.Criterii clinice şi biologice:

a).dispariţia treptată a ţesutului gras subcutanat:

-în gr.I ţesutul gras este subţiat pe abdomen şi torace;

-în gr.II ţesutul gras dispare pe abdomen,este redus pe membre şi faţă;

-în gr.III ţesutul gras dispare complect,inclusiv bula lui Bichat.

Pliul cutanat se măsoară paraombilical sau pe un reper osos (suprailiac,bicipal,tricipital);normal este egal sau mai mare de 1,5cm;scade paralel cu gravitatea malnutriţiei.

b).curba ponderală:

-gr.I =staţionară

-gr.II =coboară în trepte

-gr.III=este descendentă rapid şi constant

c).tabloul clinic variază în funcţie de gravitatea malnutriţiei.

gr.I=sărac în semne clinice.Activitatea motorie este normală.Apetitul este bun.Toleranţa digestivă este normală sau uşor scăzută. Rezistenţa la infecţii este moderat scăzută.Consumul de oxigen este normal sau uşor crescut,din cauza reducerii rezervelor de grăsime şi bogăţiei relative în componente metabolice active.

gr.II=apar semne ale metabolismului de infometare(hipotermie şi bradicardie).Scade consumul de oxigen şi metabolismul bazal. Talia este normală şi continuă să progreseze.Tegumentele uscate, palide.Turgorul diminuă.Musculatura este hipotonă.Apetitul este redus şi toleranţa digestivă scade ca urmare a atrofiei vilozitare şi a deficienţelor enzimatice,ce interesează în primul rînd activitatea dizaharidazelor. Scade rezistenţa la infecţii, fiind afectată atît imunitatea mediată celular (martor=lipsa de răspuns la intradermoreacţia cu tuberculină purificată=PPD şi testul de transformare limfoblastică=TTL,care este redusă la contacul cu antigeni specifici),cît şi imunitatea mediată umoral (deşi sinteza de anticorpi după imunizări curente este normală şi există o hipergamaglobulinemie datorită infecţiilor frecvente,se produce o scădere a IgA secretorii la nivelul mucoaselor).Constituenţii complementului,ca factor nespecific cu rol în amplificarea răspunsului imun,sînt scăzuţi,în special fracţiunea C_3.Fagocitele sînt scăzute şi au mobilitate redusă.

Lizozimul şi pirogenii endogeni, încadraţi în sistemul de apărare nespecifică imunitară au o activitate scăzută.

gr.III=are în plus reacţia paradoxală la foame (scădere ponderală foarte mare în timpul dietei hidrice) şi reacţia paradoxală alimentară (scădere ponderală în timpul creşterii raţiei alimentare). Apare hipoglicemia, traducînd reacţii metabolice la înfometare (postul de noapte), scad lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL) şi acizii graşi polinesaturaţi.

2. Criterii antropometrice:

Talia: un deficit mai mare de 4cm într-un an, necorelat cu talia mică a părinţilor sau cu boli organice;

Greutatea:

- Indicele ponderal (IP,Q) arată gradul de slăbire în raport cu vîrsta. $IP = \frac{\text{greutatea reală (actuală)}}{\text{greutatea ideală a vîrstei}}$

eutrofic =1
MPC gr.I =0,90-0,76
MPC gr.II =0,75-0,61
MPC gr.III =0,60 şi mai mic

- Indicele de nutriţie (IN) arată gradul de slăbire în raport cu înălţimea. (Tabele de calcul Lukacs).

$IN = \frac{\text{greutatea reală (actuală)}}{\text{greutatea ideală a taliei}}$

eutrofic=1
MPC gr.I =0,89-0,81
MPC gr.II =0,80-0,71
MPC gr.III=sub 0,70

Cînd talia este corespunzătoare vîrstei, indicele de nutriţie se suprapune cu indicele ponderal.

- După clasificarea Wellcome (1970):

-Marasm=greutate sub 60% din greutatea medie a vîrstei, fără edeme.
-Marasm Kwashiorkor= greutate sub 60% plus edeme.
-Kwashiorkor=greutate peste 60% plus edeme.

Criterii de apreciere a stării de nutriţie la copilul trecut de 1 an (care are 6 dinţi).

1. Deficit ponderal mai mare de 20% (IP sub 0,80)
2. Perimetrul cranian mai mic decît perimetrul toracic.
3. Perimetrul mediu al braţului egal sau mai mic de 13 cm.

Intîrzierea în dezvoltarea neuropsihică se instalează relativ repede, în special dacă se asociază mediul ambiant nestimulativ şi privaţiunea afectivă, factori care agravează (uneori generează) distrofia.

Semne clinice ale altor tulburări nutriţionale asociate:

-Hemoglobina sub 11g% şi hematocritul sub 35% indică existenţa anemiei, care trebuie tratată corect pentru a nu reprezenta un factor limitant al recuperării.

-Proteinele serice pot scădea sub 5g%, asociind scăderea albuminelor serice sub 3gr.%, prag de apariţie al edemelor, indicator clinic al carenţei de proteine.

-Hipoglicemie.

-Hipoelectrolitemie: sector hidric modificat prin scăderea spaţiului intracelular şi creşterea celui extracelular cu posibile leziuni ale mucoasei intestinale şi scăderea toleranţei la dizaharide.

Semnele de laborator sînt deseori necaracteristice, iar investigaţiile cu valoare diagnostică şi prognostică sînt, în general, laborioase şi greu de efectuat în practica uzuală.

Forme clinice.

Se ştie că malnutriţia apare îndeobşte ca urmare a unui dezechilibru al raţiei alimentare, ce este reprezentat, în linii mari, fie de un deficit caloric global, fie de o raţie dezechilibrată; mult mai rar se produce prin carenţă de proteine, în special în condiţiile specifice ţării noastre.

In formele uşoare şi medii este greu de stabilit care este ponderea deficitului caloric şi/sau proteic în producerea malnutriţiei. De obicei, cele 2 tipuri se intrică, realizînd forme mixte de MPC de gr. I sau II. Predominenţa unuia sau altuia din factorii esenţiali (deficitul energetic sau proteic) se conturează net în formele grave de malnutriţie (MPC gr.III), marasm şi kwashiorkor, unde procesele metabolice profund alterate se canalizează pe căi de "adaptare" distincte realizînd tablouri clinice şi fiziopatologice caracteristice.

Malnutriţia-formă uşoară şi medie:

-gr.I se caracterizează prin: IP=0,90-0,75 cu deficit ponderal sub 25% Talia este normală. Tesutul adipos este redus pe abdomen şi torace. Plica cutanată abdominală este diminuată sub 1,5cm; turgorul este mai puţin tonic decît normalul. Curba ponderală este staţionară sau înregistrează mici oscilaţii, fără tendinţă la scădere netă. Din discrepanţa dintre creşterea staturală normală şi cea ponderală, moderat deficitară, rezultă aspectul de sugar sau copil "slab". Activitatea motorie

e normală sau ușor diminuată.In absența infecțiilor,apetitul este bun.Toleranța digestivă este normală sau ușor scăzută.Rezistența la infecții este moderat scăzută.Este o stare carențială ușor reversibilă dacă este înlăturată cauza și nu există anomalii metabolice greu de corectat.Prognosticul este bun,fiind cu atît mai favorabil cu cît vîrsta copilului este mai mare,îngrijirea corespunzătoare și nivelul educativ sanitar al familiei satisfăcător.

-gr.II reprezintă o stare carențială mai accentuată,cu IP=0,75-0,60, deficitul ponderal fiind de 25-40%.Talia este normală și creșterea staturală continuă să progreseze.Țesutul adipos subcutanat este aproape dispărut pe abdomen și torace (se văd coastele) și redus pe membre și la față.Pielea este mai palidă.Vioiciunea este parțial păstrată,dar musculatura este hipotonă.Apetitul este redus și toleranța digestivă scăzută.Scăderea rezistenței la infecții face ca incidența infecțiilor intercurente să fie mare.Curba ponderală coboară în trepte,cu perioade de scădere și perioade de staționare.Apar primele manifestări ale "metabolismului de infometare":scăderea consumului de oxigen și a metabolismului bazal,tendința la hipotermie și insuficiență circulatorie,la vîrstele mici.Deși prognosticul este mai puțin bun,malnutriția de gr.II este reversibilă.

Malnutriția severă (distrofia de gr.III) este cea mai gravă tulburare cronică a stării de nutriție la sugar și copilul mic.In această stare,deosebirile dintre malnutriția protein-calorică și malnutriția proteică sînt mult mai evidente,permițînd descrierea separată a celor două forme.

-Malnutriția protein-calorică (atrepsia,marasmul,inanița) rezultă din increta calorică insuficientă și aport inadecvat de proteine. Are incidență crescută în țările subdezvoltate sau în curs de dezvoltare.Urbanizarea antrenează ablactarea precoce (la vîrsta de 2-3 luni) și alimentația cu formule diluate de lapte.In condițiile cre creșterii accelerate,specifice vîstei de sugar și copil mic,și a unor insuficiențe funcționale fiziologice,privarea organismului de un aport proteic și caloric satisfăcător duce la regresiunea tuturor activităților metabolice.Pentru corectarea măcar parțială a deficitului de aport apar procese de autofagie a rezervelor de grăsime, caracteristice condițiilor de inaniție.Pe măsura epuizării acestor rezerve,încep să fie consumate și proteinele de constituție. "Devorarea" maselor musculare accelerează prăbușirea,activitatea metabolică luînd caracter hibernant(vita minima sau vita parva). Se asociază grave perturbări ale metabolismului hidroelectrolitic

şi acidobazic,exicoză şi colaps.Reacţiile imunitare sînt prăbuşite. IP este mai mic de 0,60,deficitul ponderal fiind mai mare de 40%, iar IN=25-40%.Talia este inferioară vîrstei,dar mai puţin afectată decît greutatea.Tesutul adipos(inclusiv bula Bichat) este dispărut. Pielea este cenuşie,zbîrcită,prea"largă",atîrnînd la fese şi coapse. Eritemul fesier,ulceraţiile şi escarele sacro-coccigiene sînt prezente.Faţa este triunghiulară,cu şanţ nazo-genian adînc şi maxilare proeminente,bărbie ascuţită,buze subţiri,frunte încreţită,obraji "smochiniţi";faciesul are aspect de bătrîn sau "simian".Numai ochii păstrează o oarecare expresie de vioiciune în comparaţie cu aspectul general.Abdomenul este destins,cu perete subţire şi contur intestinal vizibil.Musculatura este atrofiată,hipotonă.Edemele pot fi prezente,ameliorînd temporar impresia de marasm.Apetitul este redus şi toleranţa digestivă compromisă,sugarul poate fi constipat,dar frecvent apare diareea de foame(cu scaune frecvente,în cantitate mică, conţinînd mucus) sau diareea infecţioasă,ducînd la exsicaţie.Temperatura este subnormală şi pulsul lent.Iniţial atrepsicul este agitat,ulterior devine placid.Comportamentul curbei ponderale poate fi paradoxal dar,în general,înregistrează un declin continuu.

-Malnutriţia proteică(Kwashiorkor,distrofia edematoasă) este consecinţa unui dezechilibru al balanţei azotate prin aport proteic alimentar insuficient şi,mai rar,prin pierdere.Survine mai frecvent în mediul rural,după o înţărcare tardivă şi trecerea la "masa adultului" fără a se asigura raţia de proteine necesară vîrstei,în condiţiile unui aport caloric relativ suficient.Tabloul clinic devine tipic la 2-8 luni de la înţărcare,în general în jurul vîrstei de 1 an.

Dacă dieta nu conţine cantităţi adecvate de aminoacizi esenţiali,nu este menţinut echilibrul azotat,indiferent de cantitatea totală de proteine alimentare.Deprivarea proteică interferează numeroase funcţii:menţinerea nivelului seric al proteinelor şi a presiunii oncotice,formarea globinei necesară hemului,sinteza enzimelor şi hormonilor,prezervarea structurii şi integrităţii celulare,etc. Pe măsură ce efectele carenţei progresează,se observă o stagnare a curbei ponderale şi edeme generalizate (mai evidente pe dosul piciorului,mîinii,la pleoape),care pot masca cîtva timp slăbirea.Starea generală este alterată,copilul este indispus,apatic,faciesul este suferind,privirea ştearsă.Pielea şi ţesutul subcutanat sînt flasce, (turgor flasc).Pielea este uscată,scuamoasă,cu aspect pelagroid.Se observă o pigmentare particulară în regiunile iritate şi nu în cele expuse la lumina solară(diferenţiere de pelagră) sau o roşeaţă

generalizată (Kwashiorkor:copil roşu).Părul este rar şi subţire,lipsit de supleţe,aspru şi depigmentat;la copiii cu păr negru,acesta devine roşu-cenuşiu.Infecţiile sînt frecvente:dermatite,diaree,infestări parazitare.Hepatomegalia este comună şi în unele cazuri,precoce (biopsic se relevă infiltraţie grasă,necroză şi fibroză hepatică).Cel mai semnificativ test de laborator este scăderea albuminelor serice,responsabilă de edemul nutriţional.Mai pot fi scăzute:glicemia,colesterolemia,amilaza,colinesteraza,transaminazele,lipaza,fosfataza alcalină serică.Anemia este comună.Deficitul proteic,la care se adaogă constant şi alte carenţe (vitaminice,minerale,hormonale), interferează creşterea staturală şi dezvoltarea intelectuală.

Reguli generale pentru diagnostic si tratament:

-Nu căutăm alte cauze,cît timp n-am exclus greşelile alimentare.

-In lipsa unui deficit de aport alimentar,nu căutăm alte cauze mai rare de MPC,cît timp n-am exclus o cauză infecţioasă.

-In caz de asociere MPC-diaree,ca s-o socotim diaree-simptom,trebuie să excludem:infecţiile bacteriene ale tractului gastro-intestinal, parazitozele digestive,anomaliile enzimatice (deficitul secundar de dizaharidaze intestinale,sau,mai rar,cel primar).

-Terapia nutriţională (dietetică) şi măsurile curente de ingrijire rămîn capitale în tratamentul recuperator al MPC.Dietetica MPC este ştiinţă şi artă,trebuind să depăşească discordanţa dintre nevoile nutriţionale crescute şi toleranţa digestivă scăzută.

-Tratamentul antiinfecţios este esenţial în cazurile determinate sau complicate de infecţii.

-Stimulantele apetitului,anabolizantele de sinteză,polivitaminele sînt mijloace terapeutice iluzorii.

-Cea mai bună metodă de tratament este profilaxia.

PROFILAXIA SI TRATAMENTUL RECUPERATOR.

Profilaxia,modalitatea cea mai sigură şi mai eficientă de reducere a incidenţei distrofiei,preconizează intensificarea următoarelor măsuri:

-supravegherea medicală activă a copilului,în special în primele 3 luni de viaţă,cînd are loc cel mai rapid ritm de creştere,pentru depistarea precoce şi înlăturarea subalimentaţiei;

-menţinerea alimentaţiei naturale,care asigură aportul alimentar optim,calitativ şi cantitativ,în primele 4-6 luni de viaţă,dublat de calităţile imunologice care feresc sugarul de agresiunile infecţioase în perioada cea mai vulnerabilă a vieţii sale;

-alimentaţia corectă mixtă sau artificială (în funcţie de disponibilităţi, de toleranţa individuală a sugarului, de vîrsta acestuia şi de experienţa personalului medical, se vor folosi formule de lapte adaptate=umanizate sau parţial adaptate);
-diversificarea corectă a alimentaţiei la vîrsta de 4-6 luni, cu alimente solide care, împreună cu laptele, pot acoperi nevoile nutritive;
-extinderea educaţiei nutriţionale a părinţilor încă din perioada prenatală, cu accent pe pregătirea mamelor cu prilejul consultaţiilor profilacice; instituirea unor programe de stimulare a alimentaţiei la sîn;
-respectarea calendarului imunizărilor şi asanarea continuă a condiţiilor de mediu se adresează factorului infecţios care acţionează sinergic cu subalimantaţia în determinarea distrofiei;
-depistarea precoce şi tratamentul corect al infecţiilor enterale şi parenterale, fiind cunoscut rolul acestora în producerea distrofiei, precum şi în prelungirea sau agravarea acesteia;
-evitarea abuzului de antibiotice pe cale orală (în special ampicilina, neomicina, tetraciclina, cloramfenicolul);
-pregătirea profesională, teoretică şi practică a cadrelor medicale cu noţiuni de puericultură şi reciclarea periodică în scopul promovării unei bune stări de nutriţie.

Tratamentul curativ şi recuperator.

Principii generale:

-Individualizare în funcţie de vîrstă, formă etiopatogenică, gravitate complicaţii;
-Măsurile dietetice (esenţiale) vor avea în vedere aportul caloric şi proteic, dar şi glucidic, lipidic, în vitamine şi săruri minerale;
-Asocierea cu diareea e foarte frecventă; malnutriţia este generată sau generează malabsorbţie;
-Infecţiile complică şi agravează o stare de nutriţie precară;
-Aportul energetic total, care nu se poate realiza datorită toleranţei digestive prăbuşite, trebuie crescut la 150-160 cal/kg/zi, (nevoile bazale=70 cal/kg/zi).

Principalul furnizor sînt glucidele; se administrează 10g/kg/zi, crescînd treptat la 15,18 şi chiar 20g/kg/zi (glucoza va fi în cantitate de 5-7g% iniţial, crescînd apoi la maximum 10g%). Pentru dizaharide sînt restricţii datorită insuficienţei în dizaharidaze.

Toleranţa digestivă pentru lipide este scăzută, dar trebuie introduse cît mai repede. Trigliceridele cu lanţ mediu din uleiuri vegetale se introduc după 7-10 zile, începînd cu 0,5g/zi, crescînd treptat la 4-5g /kg/zi.

-Aport adecvat de proteine (normal=2-2,2g/kg/zi).Se creşte la 4-5g/kg/zi,maximum 6g/kg/zi.Se poate realiza numai cu un aport caloric de 150cal/kg/zi (1g de proteine la 30cal.) şi într-o cantitate totală de produs dietetic de 160-170ml/kg/zi.Regimurile hiperproteice,cu mai mult de 6g/kg/zi sînt nocive.

In MPC de gr.I recuperarea se realizează prin corectarea factorilor alimentari şi de îngrijire,cu suplimentarea raţiei calorice cu 20-30 cal/kg/zi şi a raţiei proteice cu 0,5-1g/kg/zi,faţă de nevoile normale,considerînd aportul alimentar global în raport cu vîrsta biologică a copilului (deci cu greutatea ideală nu cu cea actuală). In cazul hipogalactiei se introduce alimentaţia mixtă,folosind iniţial preparate semiecremate (Eledon,Prodieton,Lacto),apoi,în ordinea preferinţei:-formule adaptate(umanizate):Similac,Humana 1,2

-formule semiadaptate:Robebi A şi B

-lapte praf integral:Rarău,Lactosan,Gluvilact 1,2,Glucolact.

In MPC de gr.II si III implicaţiile regimului alimentar sînt mult mai complexe,legate de particularitatea fiecărui caz în parte. Cu cît IP este mai aproape de limita inferioară de 0,60 apar tulburări parţiale şi tranzitorii:intoleranţăă la lactoză,la grăsimi,diare apare mai uşor,scade rezistenţa la infecţii.Din acest motiv se vor folosi formule de lapte mai bogate în proteine şi mai sărace în lactoză şi grăsimi.După satisfacerea nevoilor bazale (70 cal/kg/zi), atingerea nevoilor maxime de proteine si calorii trebuie realizată progresiv după repetate tatonări ale toleranţei digestive,într-un interval cu atît mai mare cu cît starea de nutriţie este mai precară. Nu pot fi formulate "reţete"dietetice şi terapeutice "universal" valabile;ci numai scheme şi sugestii de abordare terapeutică,urmînd ca acestea să fie adaptate circumstanţelor şi individualizate pentru fiecare caz în parte.

Malnutriţia severă cu diaree si deshidratare reprezintă o urgenţă majoră ce trebuie tratată într-o unitate spitalicească cu grad de competenţă avansat.Se începe prin combaterea colapsului şi reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică pe cale endovenoasă,ca într-o toxicoză.In MPC cu edeme se recomandă precauţie în privinţa cantităţilor de lichide în perfuzie şi a cantităţii de Na^+(pericol de supraîncărcare lichidiană,cu apariţia edemului pulmonar sau a insuficienţei cardiace).

Se poate continua prin nutriţie parenterală totală,administrată endovenos în perfuzie sau prin alimentaţie orală elementală,ambele metode fiind greu de realizat şi comportînd numeroase riscuri.

De aceea,în practică,după reechilibrarea hidroelectrilotică şi acido-

bazică,se face o nutriţie parenterală parţială.Aceasta constă din menţinerea perfuziei endovenoase încă cîteva zile şi suplimentarea aportului nutritiv realizat pe cale endovenoasă prin alimentaţie orală în cantităţi iniţial mici şi crescute progresiv.Practic,endovenos se poate realiza zilnic un aport nutritiv compus din:80-100 ml/kg/zi apă,8-10g/kg/zi glucoză(soluţie 10%),1g/kg/zi proteine (soluţie de aminoacizi:Salviamin,Aminosteril),electroliţi (Na,K,Ca,Mg)cam 2 mEq/kg/zi pentru fiecare electrolit în parte=această cantitate va fi ajustată în funcţie de ionogramă şi de posibilităţile suplimentării orale;în faza de recuperare nevoile de K cresc la 6-8 mEq/kg/zi!). In caz de hiposerinemie se perfuzează albumină umană.S-a renunţat la administrarea lipidelor prin PIV sau această recomandare este limitată.Pentru un aport minim de lipide esenţiale unii autori recomandă administrare săptămînală de plasmă,dar riscul hepatitei serice limitează această recomandare.

Aportul oral cu care se suplimentează nutriţia parenterală parţială permite complectarea aportului de lichide pînă la 200 ml/kg/zi şi aportul progresiv de proteine,glucoză şi,ulterior,de trigliceride cu lanţ mediu (uleiuri vegetale) pînă la valori optime (furnizate iniţial numai parţial prin dieta de tranziţie şi apoi,prin realimentare.Alimentaţia parenterală va fi menţinută pînă cînd toleranţa digestivă permite un aport oral corespunzător nevoilor de recuperare din etapa respectivă.

Alimentaţia de tranziţie este începută din a doua zi de tratament (dacă toleranţa gastrică permite)şi se administrează concomitent cu alimentaţia parenterală parţială.Se folosesc:
-supa de morcov 500‰ cu 5% glucoză (sub 3 luni 300‰,5% glucoză)
-mucilagiul de orez 3%,5% glucoză
-ceratonia 3-5% cu 5% glucoză
-cînd nu sînt tolerate,se dă numai ser gl.5% sau gesol.

Realimentarea poate fi făcută după numeroase scheme,în funcţie de forma clinică şi vîrsta sugarului.Se alege un produs dietetic-terapeutic sărac sau aproape lipsit de lactoză,care va fi introdus progresiv în alimentaţie,în cantităţa de 10-20 ml la o masă (6-7 mese pe zi),crescîndu-se zilnic cu aceeaşi cantitate.

Preparate dietetice de primă etapă,recomandate în MPC gravă gr.II-III ± diaree.

A.Forme fără intoleranţă la dizaharide (fără diaree).
-preparate semiecremate acidulate,tip Eledon 10%,Prodieton 18% (proteine=30-35 g/l,lipide=14-17 g/l,lactoză=40-42 g/l)

-preparate semiecremate tip Lacto 10%
(proteine=34 g/l,lipide=17 g/l,lactoză=48 g/l)
-preparate parţial acidulate tip Acidolact 12%
(proteine=30-32 g/l,lipide=14-17 g/l,lactoză 40-42 g/l-tip I şi 22-23 g/l-tip II)

B. Forme cu intoleranţă secundară parţială sau totală la lactoză şi eventual la zaharoză şi maltoză (distrofie cu diaree).
-preparate cu conţinut scăzut de lactoză şi relativ scăzut de lipide tip Dispacid B,Dispeptolact 12%
(proteine=32-33 g/l,lipide=28-29 g/l,lactoză=15-16 g/l)
-preparate cu urme de lactoză (aproape delactozate):
.Humana H cu MCT 14% (proteine=24 g/l,lipide=14 g/l,din care 80% trigliceride cu lanţ mediu,hidrocarbonate=9 g/l,din care lactoză=3g/l
.Cazeolact 17%(proteine=100 g/l,lipide=3 g/l,hidrocarbonate=40 g/l din care lactoză=0,5 g/l)
.Lactofort 14%(proteine=40g/l,lipide=22g/l,lactoză=0g/l,HC=78g/l)
-regim special de excludere:brînză de vaci sau carne mixată,resuspendată în SM sau MO,cu 5% glucoză:
(carne de vită sau de pasăre mixată=20 g proteine la 100g;
brînza de vaci obţinută din Lacto are 17 g proteine la 100g)

In distrofia gravă (gr.II şi III) nu se folosesc,datorită conţinutului scăzut în proteine şi crescut în dizaharide:
-lăpturi adaptate:Humana 1,2 ;Similac
-lăpturi parţial adaptate:Robebi,Aptamil
-lăpturi diluate:Gluvilact 1,2;Glucolact.

- Recomandări practice:

Se fixează raţia alimentară de recuperare luînd în calcul nevoia de lichide,proteine,calorii/kg/zi.Ex:sugar de 4 luni ,3500g
-nevoia de lichide=3,5x170-200 ml=7 mese a 80-100 ml/masă
-nevoia de proteine=3,5x4-6g=14-21,5g
-nevoia de calorii-pentru a realiza un raport optim proteine/calorii 1/35-1/40=14-21,5x35-40=560-752 cal.

Se fixează planul etapizat,

Etapa I,de tatonare a toleranţei digestive.
-Se începe cu raţia calorică de întreţinere (70 cal/kg/zi),folosind unul din preparatele dietetice alese,care va fi repartizat în mod egal la toate mesele;In completarea nevoilor de lichide se va da supă de morcov(SM) cu 5% glucoză sau mucilagiu de orez(mo)cu 3-5%gl.
-Se creşte progresiv alimentul dietetic,de la o zi la alta,pînă la acoperirea nevoii de proteine de 3-4g/kg/zi(se realizează cu 100-120ml/kg dintr-un preparat dietetic ce conţine minimum 3g proteine

la 100 ml (Lacto 10% în mo 2% cu 5% gl.,Acidolact 12%,Dispeptolact 12%,Lactofort 14%).In complectarea nevoilor de lichide se menţine o mică cantitate de morcov (asigură un aport suplimentar de potasiu).

Exemplu:sugar de 5 luni şi 3500g=7 mese a 100 ml/masă;

1-a zi:7x30ml Lacto 10% în mo 2% cu 5%gl +70ml SM cu 5%gl;

2-a zi:7x50ml Lacto 10% în mo 2% cu 5%gl + 50ml SM cu 5%gl;

3-a zi:7x70ml Lacto 10% în mo 2% cu 5%gl + 30ml SM cu 5%gl;

4-a zi:7x80ml Lacto 10% în mo 2% cu 5%gl + 20ml SM cu 5%gl.

Dacă se folosesc preparate tip Robolact 15% sau Humana H 14%(conţinut de proteine:2,5%),întreaga masă poate fi acoperită de acesta.

Etapa a II-a de îmbogăţire a regimului prin aport caloric crescut

10-12-a zi=se creşte concentraţia de glucoză la 7-10%

15-20-a zi=se adaugă în preparatul dietetic ulei vegetal,în cantităţi progresiv crescînde de la 0,5% la 3% pentru toate mesele (un gram de ulei are 35-40 picături):

7x80ml Lacto 10% în mo 2% cu 7%gl.+20ml SM cu 7%gl+3 ml ulei,sau

7x 100 ml Lacto 10% în mo 3% cu 7% glucoză + 3 ml ulei(în ziua 25-a)

Etapa a III-a de revenire la un regim alimentar corespunzător vîrstei biologice (cînd IP a atins 0,80 şi toleranţa digestivă este bună).

Se realizează prin introducerea treptată a preparatelor de lapte adaptate sau semiadaptate şi diversificarea alimentaţiei în raport cu toleranţa digestivă cîştigată.In diversificare se vor folosi alimente cu valoare energetică peste 80 cal/100 ml produs,de ex:lapte cu 5% făină de orez sau zeamil,supă de zarzavat cu 3-5% ulei şi 3% făină de orez sau zeamil.

Variantă pentru sugarul peste 6 luni şi 5 kg.

-Se administrează un produs dietetic realizat din cazeină mixată,în cantităţi progresiv crescînde (30-150g/24h),resuspendată în supă de morcov,calculată cantitativ după nevoile de lichide,cu adaos de 5-7% glucoză la toată cantitatea,divizat în 5-6 mese.

-După 3-5 zile ,se tatonează toleranţa la primul dizaharid,maltoza din amidonul de orez(iniţial ca apă de orez,apoi orez pasat 10%),înlocuind progresiv 200-400 ml supă de morcov.Tolerarea făinei de orez permite constituirea a 2 mese de orez pasat cu brînză de vaci,îndulcite tot cu 7% glucoză.

-In săptămîna a 2-a(ziua 10-12) se introduce cea de a doua proteină animală sub forma cărnii mixate (de vacă sau pasăre) în cantitate de 30-80g la o masă de 200 ml supă de morcov,care,treptat,devine supă de zarzavat,supă de carne,alcătuind masa de prînz.La supa de carne

se introduc grăsimile vegetale sub forma uleiului de floarea soarelu 0,5g,crescînd progresiv pînă la 2-3 %.

-Al doilea dizaharid-zahărul în concentraţie de 3% şi apoi 5% la mesele de prez pasat-se introduce după 12-14 zile de evoluţie.

-Din săptămîna a 3-a se poate adăuga gălbenuş de ou la masa de prînz ,pînă la 3 gălbenuşuri pe săptămînă.

-Toleranţa la gluten se poate tatona după 3-4 săptămîni(biscuit sau pîine prăjită 10-20g/zi) cînd nu suspectăm o enteropatie glutenică.

-O masă de supă de morcov se mai poate înlocui cu o masă de mere coapte cu 5% zahăr.

-După 4-6-8 săptămîni de la excluderea lactozei,în funcţie de evoluţia individuală,se poate tatona toleranţa la lactoză prin înlocuirea treptată a ultimei mese de regim special cu un preparat dietetic de tipul Humana H sau Dispacid,care cu timpul se înlocuieşte cu un preparat de lapte obişnuit.

Tratamentul carenţelor asociate se va face concomitent sau după reluarea recuperării,Anemia se corectează prin administrare de fier, acid folic,vit.C şi B_6.Carenţa de Fe,Ca,Zn,Cu şi Mg se accentuează pe măsura recuperării,necesitînd administrarea de oligoelemente.Rahitismul se previne sau se tratează cu doze corespunzătoare de vit.D.

In mediul spitalicesc şi în unităţile de recuperare,pentru a obţine recuperarea deficitului nutriţional se impune un plus de preocupare pentru stimularea neuropsihică a copilului distrofic,a cărui dependenţă de climatul afectiv pozitiv este astăzi demonstrată.

Sarcinile circumscripţiei în dispensarizare:

-depistarea cazurilor prin vizite profilactice;

-înregistrarea cazurilor în registrul de evidenţe speciale;

-întocmirea planului de recuperare complexă pentru formele uşoare (gr.I) şi unele forme medii (gr.II);

-urmărirea clinică şi,cu ajutorul Policlinicii,şi paraclinică,a evoluţiei în cursul tratamentului recuperator;

-se vor interna cazurile în care recuperarea ambulatorie nu e posibilă:.probleme dificile de diagnostic etiologic;

.dacă nu se reia creşterea în formele uşoare şi medii după 10-14 zile de la începutul tratamentului de recuperare;

.formele severe (gr.III) de MPC,MP;

.cînd condiţiile de mediu socio-economic sau nivelul de educaţie sanitară al familiei nu permit recuperarea nutriţională la domiciliu;

-este indicată prelungirea dispensarizării încă 2-3 luni după ce D

a ajuns la 0,90,dat fiind riscul recăderii;
-menţionăm că sugarul cu greutate mică la naştere va fi trecut în evidenţa pentru distrofici după vîrsta de 3 luni,dacă nu a recuperat deficitul de la naştere.

RAHITISMUL

Definiţie:boală osoasă sistemică,constituind interesarea scheletică a unei perturbări metabolice generale;interesează procesul normal de osificare,de creştere şi dezvoltare osoasă postnatală,caracterizîndu-se prin deficitul de mineralizare a unei matrici osoase normale,consecinţă a unei perturbări a metabolismului fosfo-calcic, ca urmare a unei insuficienţe a vitaminei D (de aport,de absorbţie, de activare sau catabolizare excesivă) sau a insensibilităţii organelor ţintă la metabolitul activ al vitaminei D:1,25$(OH)_2$CC.

Rahitismul carenţial (comun).

Etiopatogenie:rahitismul apare ca o hipo- sau chiar o avitaminoză D.

Vitamina D se găseşte sub 2 forme active la om:

-vit.D_2(calciferolul),provine din ergosterol de origine vegetală,iradiat;

-vit.D_3(colecalciferol sau 7-dehidrocolesterol din piele,activat de razele ultraviolete ale luminii solare cu =230-313m_μ)

Rahitismul carenţial comun,vitamino-D sensibil,apare în două circumstanţe:

1)lipsa de expunere la soare a sugarului şi copilului mic sau ineficienţa ei (latitudine nordică,sezon:toamnă-iarnă,pigmentare cutanată; sticla obişnuită nu permite trecerea razelor ultraviolete).

2)deficitul de aport dietetic

Necesarul zilnic fiziologic de vitamină D=400 ui,nu este asigurat de nici un fel de dietă,fiind necesar aportul farmacologic de vitamină D pentru profilaxia rahitismului.

Laptele de femeie conţine:20 ui/l

Laptele de vacă conţine :20-40ui/l vara şi numai 10ui/l iarna.

Gălbenuşul de ou conţine 200-500ui/100g.

Vitamina D de sursă alimentară sau ca produs farmacologic administrat oral se absoarbe la nivelul intestinului subţire,aproximativ 80%,proporţional cu gradul de carenţă,şi în funcţie de:

-prezenţa sărurilor biliare

-absorbţia normală a grăsimilor.

După absorbţie e regăsită în chilomicronii limfei,de unde,prin canalul toracic,ajunge în sînge,fiind transportată la organele implicate în metabolizare:ficat,rinichi;o mare cantitate se regăseşte în muşchi şi piele.Pentru a fi activă,suferă o hidroxilare în poziţia 25 la nivelul ficatului (25-OH-CC) şi o a doua în poziţia 1 la nivelul rin-

chiului ($1,25-(OH)_2CC$). 1,25 dihidroxi-colecalciferolul,metabolitul cel mai activ,are următoarele efecte fiziologice asupra organelor ţintă:-1)Intestinul-a)modulează absorbţia intestinală a Ca prin mecanisme de transport activ(creşte sinteza unei proteine de transport "calcium binding protein",capabilă să lege specific calciul;

-b)creşte absorbţia intestinală a fosforului;

-2)Osul-a)mineralizarea osoasă necesită niveluri optime de 1,25 $(OH)_2CC$,care realizează concentraţii suficiente de ioni de Ca şi P ;

-b)mobilizarea calciului din os,realizată de parathormon se efectuează prin acţiunea "permisivă" a vitaminei D;

-c)acţiunea asupra creşterii scheletice,secundară intervenţiei în procesele de mineralizare osoasă;

-3)Rinichi:creste reabsorbţia tubulară a Ca şi fosfaţilor,scade calciuria şi fosfaturia;

-4)Muşchi:rol în menţinerea tonusului muscular normal şi asigurarea unei forţe de contracţie normale (prin creşterea concentraţiei musculare de ATP şi fosfaţi şi a sintezei proteinelor musculare);

-5)Glande paratiroideorol de control al sintezei şi excreţiei parathormonului;

-6)Metabolism celular:influenţează ciclul acizilor tricarboxilici (Krebs),crescînd nivelul acidului citric în sînge.

La nivelul oaselor lungi,la organismul aflat în perioada de creştere,se produc:

1)procese de osificare:-encondrală(epifizară,metafizară şi apofizară),
-subperiostică

In funcţia de osteogeneză sînt implicaţi osteoblaştii,prin depoziţia matricei proteice a osului şi mineralizarea sa ulterioară.

2)procese de resorbţie osoasă,legate specific de mobilizarea calciului scheletic pentru menţinerea constantă a calcemiei,exercitate de osteoclaste,

3)procese de remodelare osoasă continuă,osteocitele avînd atît capacitate de resorbţie,cît şi de redepoziţie a osului.

Mecanismul patogenic al rahitismului carenţial:

.Ca urmare a perturbării absorbţiei intestinale a calciului se produce o hipocalcemie.Tendinţa la hipocalcemie reprezintă stimulul pentru secreţia crescută de parathormon,care va mobiliza calciul din os;

.La nivelul tubului renal,carenţa de $1,25(OH)_2CC$ duce la reabsorbţia scăzută a P şi Ca,cu fosfaturie şi calciurie.Consecinţă este hipofosfatemia.Datorită nivelului scăzut al fosforului extracelular,este încetinită depunerea Ca la nivelul osului şi organismul poate economisi Ca pantru menţinerea calcemiei,dar în detrimentul scheletului.

Hipocalcemia şi hipofosfatemia determină o depunere insuficientă de mineral la nivelul osului.
Ca urmare a acestor modificări,se produce un deficit de osificare a matricei osoase şi acumulare de matrice osoasă proteică,necalcificată (ţesut osteoid),cu rezistenţă mecanică redusă.In acest fel se produc deformările osoase caracteristice şi fracturile.
Hipocalcemia duce la modificarea raporturilor ionice în sectorul extracelular,de care depinde excitabilitatea neuro-musculară;apare frecvent o hiperexcitabilitate neuro-musculară(tetania rahitogenă).

Frecvenţa maximă se situează între 6 luni şi 2 ani;apare la copii ce locuiesc în climat temperat şi umed,în condiţii de igienă nesatisfăcătoare,în aglomeraţie,primind o alimentaţie carenţată.

Tablou clinic.

Copiii sînt irascibili,neliniştiţi,agitaţi,prezintă tulburări ale somnului şi transpiraţii,care apar mai ales după masă şi în somn.
Incidenţa maximă a debutului se situează între 3-6 luni.Manifestările de debut sînt dominate de paloare,hipotonie musculară,întîrziere în dezvoltarea staturo-ponderală,splenomegalie şi uneori,apariţia unor complicaţii revelatorii:tetania rahitogenă (laringospasm,convulsii hipocalcemice).
In perioada de stare,tabloul comportă:
a)Hipotonia musculară,responsabilă de:
-întîrzierea achiziţionării poziţiei şezînde
-meteorism abdominal
-atitudine cifotică dorso-lombară în poziţie şezîndă
-modificarea rigidităţii normale a cuştii toracice,care conduce la insuficienţă respiratorie şi sensibilitate marcată la infecţii bronho-pulmonare
-în formele severe,hipotonia musculară şi scăderea forţei de contracţie poate evoca o miopatie.
b)Modificările scheletice se manifestă iniţial la nivelul craniului, apoi la torace şi în final la membre.

La nivelul craniului:

-craniotabes,specific sugarului mic;este localizat occipital şi parietal posterior şi se datorează subţierii tablei interne a craniului cu înmuiere circumscrisă.La presiunea fermă cu degetul,osul pare de celuloid,ca o minge de ping-pong;
-fontanela anterioară se menţine larg deschisă după vîrsta de 15 l şi se închide tardiv,după 2 ani;
-deformări craniene:turtirea occipitalului,aplatizare asimetrică

plagiocefalie), bose frontale, parietale, frunte olimpiană, megacefalie, craniu natiform, cap patrat (datorită unei abundenţe de ţesut osteoid)
-modificări ale masivului facial: boltă ogivală, maxilar în trapez cu vicii de implantare a dinţilor.
-dinţii apar tîrziu, neregulat, Rahitismul nu are acţiune distrofiantă asupra dentiţiei temporare, ai cărei foliculi se dezvoltă în viaţa intrauterină. Acţionează însă asupra dentiţiei permanente, ai cărei foliculi se dezvoltă în lunile 3-4 de viaţă, producînd distrofii dentare la copilul mare şi adult, cauzate de: întîrziere în apariţia dentinei, mineralizare şi formare defectuoasă a emailului. Hipoplazia emailului duce la instalarea unor zone colorate mat-gălbui ale dinţilor, persistente şi după vindecarea rahitismului.

La nivelul toracelui: tumefierea joncţiunilor condro-costale datorată creşterii anarhice a cartilajului (mătănii costale) şi deformaţii secundare ~~rahitismului~~ ramolismenului osos: aplatizare antero-posterioară a toracelui, şanţ submamar Harrison, proiecţie anterioară a sternului (cu consecinţe asupra ventilaţiei pulmonare).

Coloana vertebrală poate prezenta cifoză dorso-lombară reductibilă.

Bazinul poate fi turtit antero-posterior sau îngustat în general (cu consecinţe obstetricale pentru fete).

La nivelul membrelor, oasele lungi prezintă:
-tumefieri epifizare, datorate proliferării excesive, anarhice, a cartilajului de creştere (brăţări rahitice);
-încurbări ale diafizelor şi glisări ale epifizelor;
-tulburări de mers datorate deformărilor (coxa vara, genu varum, genu valgum)
-oasele rahitice se fracturează uşor;

c) Alte simptome:
-întîrziere în creşterea staturo-ponderală,
-paloare (anemie hipocromă, scurtarea duratei de viaţă a hematiilor),
-splenomegalie, hepatomegalie,
-predispoziţie la infecţii (respiratorii în special),
-hiperexcitabilitate nervoasă (mecanică şi electrică), uneori cu apariţia tetaniei (mînă de mamoş, spasm carpo-pedal, laringospasm, convulsii tonico-clonice generalizate; cu pericolul morţii subite în cursul lor).

Tablou humoral.
-normo- sau hipocalcemie (normal=Ca total=10mg%, Ca ionizat=6mg%)
-hipofosfatemie (normal=4,5-6,5mg%)
-creşterea fosfatazelor alcaline serice (normal=6-15u Bodanski)
-scăderea citratemiei la 1-2 mg% (normal=3-4mg%)

-scăderea magneziemiei (normal 1,2-2,7mg%)
-creşterea nivelurilor circulante de parathormon imunreactiv
-scăderea nivelurilor plasmatice de 25 OH CC şi 1,25$(OH)_2$CC
-anemie hipocromă hiposideremică
-acidoză hipercloremică moderată
-în urină:-scăderea calciuriei şi citraturiei
-hiperaminoacidurie (corectată de tratamentul cu vit.D)
-excreţie urinară de 3'5'AMP-ciclic,legată de hiperparatiroidismul secundar
-excepţional glicozurie

Examen radiologic.

Permite un diagnostic precoce,dînd apoi posibilitatea controlului evoluţiei şi constatării vindecării.Primele manifestări osoase apar la articulaţia pumnului şi la extremitatea inferioară a gambei.

Substratul histopatologic al leziunilor osoase rahitice este reprezentat de :-hiperplazia celulelor cartilaginoase,
-mineralizarea insuficientă şi neregulată a matricei organice a osului,
-deformările osoase consecutive lipsei de rezistenţă a osului rahitic la solicitările mecanice.

Apar:-modificări ale zonei de calcificare:linia de calcificare se lăţeşte, devine neregulată,cu marginile încurbate spre epifiză,luînd formă de cupă;are un aspect franjurat;
-întîrzierea apariţiei punctelor normale de osificare;
-modificări diafizare:corticala subţiată,structură grosolan trabeculară.Pot apare îndoiri,fracturi(numai periostice).In formele foarte severe se observă în corticală zone radiotransparente rectilinii şi perpendiculare pe suprafaţa diafizei(pseudofracturile Looser-Milkman).In cazurile cu evoluţie cronică se produce îngroşarea corticalelor ca urmare a hiperproliferării de ţesut osteoid insuficient mineralizat(tibie);
+la nivelul oaselor calotei craniene:iniţial subţirimea tablelor osoase şi radiotransparenţă exagerată;peste 2 ani,îngroşarea tăbliilor externe în zonele frontale şi occipitale,craniostenoză.
+la nivelul coloanei vertebrale:dublu contur al corpilor vertebrali.
+la nivelul toracelui:lărgirea extremităţii anterioare a coastelor.

Evoluţie,complicaţii.

Evoluţia este lentă,vindecîndu-se spontan către vîrsta de 2-3 ani.Sub tratament corect,vindecarea se obţine în 2-3 luni.In general,

oasele au tendinţa să-şi reia aspectul normal.Pot persista:bolta palatină ogivală,îngustarea bazinului,gibozitate-stigmate ce permit un diagnostic retrospectiv.Complicaţiile cele mai frecvente sînt:
-infecţii respiratorii(necesită pentru vindecare asocierea la antibioterapie şi a tratamentului curativ al rahitismului);
-hipocalcemia poate produce laringospasm sau convulsii,moarte subită;
-excepţional,nanism definitiv.

Forme clinice particulare.

.Rahitismul precoce.Apare în primele 3 luni,la prematuri şi gemeni,favorizat de :-depozite tisulare de Ca scăzute la naştere
-nevoi crescute de vitamina D la prematur
(profilactic:80-200ui/zi 25OHCC pînă la atingerea vîrstei gestaţionale normale,cînd se continuă profilaxia obişnuită cu vit.D_3).

.Rahitismul carenţial cu debut tardiv(peste 3 ani).Apare către vîrsta de 7-14 ani şi are aceleaşi caractere clinice şi radilogice,şi acelaşi răspuns terapeutic ca rahismul întîlnit la vîrsta mică.Testul de sensibilitate la vitamina D îl diferenţiază de rahitismul din enteropatiile cronice,hepatopatiile cronice,nefropatiile cronice,de rahitismul vitamino-rezistent.

Diagnostic pozitiv.

Se stabileşte relativ uşor pe examenul clinic,modificările biochimice şi radiologice caracteristice.

Diagnostic diferenţial.

Cînd simptomele sînt izolate intervin probleme de diagnostic.
Craniotabes-osteomalacia noului născut (ramolire a bolţii craniene în întregime);
-osteogeneza imperfectă (lipsa osificării periostale, craniu papiraceu);
-craniotabes de origine luetică;
Craniu mare rahitic-hidrocefalie (fontanele şi suturi larg deschise);
Fruntea olimpiană-sifilis congenital (BW+);
Deformări toracice-bombare din maladii congenitale de cord;
-pectus excavatus;
Cifoza rahitică-morb Pott (curbură unghiulară,ireductibilă);
Intîrziere în dezvoltarea funcţiilor statice:
-encefalopatie cronică infantilă
-discondroplazie (acondroplazia)
-luxaţia congenitală de şold
-amiotrofia congenitală
Incurbarea tibiei:tibia în iatagan din sifilis;
Rahitismele vitamino-rezistente.

Tratament.

Tratamentul profilactic:

Gravidă:se efectuează în ultimele 3 luni de sarcină:
.oral:1000ui/zi vara şi 2000ui/zi iarna;
.stoss:200000ui la 45 zile;

Nou-născut la termen:400-1000ui/zi vit.D_2,D_3.

Nou-născut prematur:
-2000ui/zi vit.D_2,D_3(în primele 6 săptămîni-3 luni) sau
-80-200ui/zi 25,OH CC,datorită defocienţei de hidroxilare hepatică.
După 3 luni,prematurul intră în schema obişnuită.

Recomandări IOMC:
-4 doze i.m.a 200000ui D_3 la 7 zile,2 luni,4 luni,6 luni;
-p.os,cîte 200000ui D_3 la 9luni,12 luni,16 luni,20 luni,24 luni;
-între 2 şi 8 ani:-cîte 200000ui D_3 în octombrie şi februarie,sau
-400-1000ui/zi în perioada octombrie-aprilie.

In colectivităţi:după luna 4-a:10000ui D_3 la 7 zile(pînă la 2 ani).

In timpul tratamentului anticonvulsivant:2000ui/zi,sau
20000ui la 7 zile sau 200000ui la 60 de zile.

In timpul tratamentului profilactic este necesar un aport suplimentar de calciu:-prematuri:40-80mg/kg/zi
-sugari şi copil mic:o,5g/an
-gravide:1-2g/zi,15-20 zile lunar.

Tratamentul curativ:

I-Vitamina D-forme incipiente:-2500-4000ui/zi (45-60 zile);sau
-stoss,300000-400000ui la 30-45 zile
doză totală:600000-800000ui
-forme comune:-300000ui la 2 săptămîni=2 administrări
-200000ui la 1 lună=3 administrări
doză totală:1200000ui
-forme severe:-200000ui la 7 zile=3 administrări
-200000ui la 1 lună=6 administrări
doză totală:1.800.000 ui

II-Calciu:0,5-1g/zi,10-15 zile (precede şi succede stossul).

III-Alimentaţie echilibrată:lapte fără exces de făinoase,diversificare precoce.

IV-Regimul de viaţă:
.Cameră însorită,aerisită
.Baie zilnică,masaj,gimnastică
.Nou-născutul va fi scos la aer la vîrsta de 2 săptămîni vara şi 4 săptămîni iarna;expunerea va fi progresivă pînă la maximum 4 ore iarna şi 8 ore vara.

.Cura helio-marină=după 1 an

.Copilul cu rahitism evolutiv nu va fi lăsat să se ridice în picioare şi să meargă,pînă la stabilizarea bolii.

Hipervitaminoza D:anorexie rebelă,vărsături,constipaţie,retenţie azotată,hipercalcemie (7llmg%),hipercalciurie (76mg/kg/24 ore).

Preparate de vitamina D:

D_3=fiole =2ml=600.000ui (hidrosolubilă)

D_2=fiole cu soluţie uleioasă injectabilă a 1ml=400.000ui
=600.000ui

=fiole cu soluţie uleioasă buvabilă a 3 ml=600.000ui

=flacon cu soluţie uleioasă pt.uz intern cu 15.000ui/ml(1pic.=500u)

Preparate de calciu:

Lactat de calciu=cp=0,5g

Gluconat de calciu,sol.10%,fiole a 5 şi 10 ml (i.m. sau i.v.lent)

Clorură de calciu,sol.10%,fiole a 10 ml (strict i.v.lent)

Clorocalcin (18,18g% clorură de calciu)=flacon a 50 ml (per os)

Calciu efervescent 200=cp efervescente conţinînd echivalentul a 200 mg calciu ionizat (1,8g gluconolactat de calciu)

Calciu granule (conţine 50g gluconat de calciu la 100g granule).

TETANIA

Definiţie=tetania se defineşte ca o stare de hiperexcitabilitate patologică a sistemului nervos central şi/sau a sistemului nervos periferic,ca urmare a concentraţiilor ionice anormale în lichidul extracelular.Poate rămîne latentă sau se poate manifesta prin crize convulsive sau spasme musculare.

Etiopatogenie.

Empiric s-a stabilit că excitabilitatea neuronală este dependentă de concentraţiile ionice din lichidul interstiţial perineuronal.

Astfel: $\frac{Na^+,K^+,OH^-}{Ca^{++},Mg^{++},H^-}$ = cresc excitabilitatea neuronală (ecuaţia Loeb)
scad excitabilitatea neuronală

formula lui György: $\frac{K,\text{fosfat},HCO_3^-}{Ca,Mg,H^-}$

O creştere anumărătorului sau o scădere a numitorului provoacă mărirea excitabilităţii neuromusculare,adică tendinţa musculaturii de a

răspunde prin contracturi la stimuli sub pragul normal de excitabilitate.

In multe situaţii patologice,manifestările tetanice sînt expresia unor perturbări complexe (hipocalcemia se asociază hipomagneziemiei;în tetania din IRC precipitată prin administrarea de bicarbonat pentru corecţia acidozei metabolice,intervin:scăderea H^-,Ca^{++} creşterea K^+.Factorul etiologic cel mai important îl reprezintă scăderea calciului ionizat (sub 3 mg% la un Ca total sub 7mg%).In tetania normocalcemică un rol important pare să-l joace factorul psihic.

Factori favorizanţi:

-vîrsta(frecvenţa maximă între 4 luni şi 2 ani);

-alimentaţia artificială (lapte de vacă şi făinoase în exces);

-anotimpul (incidenţă maximă la sfîrşitul iernii-începutul primăverii)

-prematuritatea,gemelaritatea (rezerve scăzute de calciu)

-infecţiile pot reprezenta factori declanşanţi ai accesului tetanic).

Manifestări clinice.

I.Tetania manifestă.

Manifestările sînt relativ uniforme indiferent de cauza primară a tetaniei.

1)Manifestări motorii:

a)la nivelul sistemului nervos periferic:

.spasmul carpo-pedal("mîna de mamoş"):contractură în flexie a mîinii faţă de antebraţ,extensia degetelor 2-5,adducţia policelui;membrele inferioare prezintă contractură în extensie şi adducţie a piciorului în articulaţia tibio-tarsiană.Contracturile sînt dureroase,bolnavul este conştient,uneori tahicardic.

.contractura muşchilor feţei:peribucal"bot de peşte";

.laringospasmul:datorită contracturii muşchilor constricori ai glotei apare brusc dispnee inspiratorie,cornaj cu ton înalt,sete de aer; în forme grave spasmul antrenează apnee şi cianoză.Copilul este agitat anxios,are gura deschisă.

.mai rar contracurile pot interesa musculatura netedă:bronhospasm (cu dispnee expiratorie),musculatura gastrică (vărsături,crize dureroase epigastrice),a vaselor(paloare),muşchii ciliari(midriază,mioză).

b)la nivelul sistemului nervos central:

.convulsiile (expresia clinică a hiperexcitabilităţii neuronilor motori centrali) pot fi tonice;clonice sau tonico-clonice.Incep brusc la faţă sau la membre,apoi se pot generaliza.Pot dura cîteva secunde sau mai multe ore.In timpul crizei bolnavul este conştient.

2)Manifestări senzitive:parestezii(înţepături,furnicături).

3)Manifestări psihice:astenie,anxietate,stări depresive cu alură

psiho-nevrotică,scăderea memoriei.

II.Tetania latentă.

Nu prezintă spontan manifestări clinice.Pentru a produce răspunsul motor caracteristic tetaniei,dovadă a hiperexcitabilităţii neuro-musculare,se apelează la un factor declanşator:ischemia,hiperpneea voluntară,stimularea electrică sau mecanică a nervilor motori.

a)Inducerea spasmului carpo-pedal prin ischemie (semnul Trousseau). Cu manşeta aparatului de tensiune se creează o compresiune ce depăşeşte tensiunea arterială maximă,timp de 3 minute.Este pozitiv cînd apar manifestări motorii tipice.

b)Declanşarea impulsurilor nervoase motorii prin excitarea mecanică a nervilor(percuţie):

.semnul Chvostek (al facialului).Se percută la mijlocul liniei ce uneşte lobulul urechii cu comisura labială.Se obţine:

-gr.I =contracţia orbicularului buzei superioare

-gr.II =contracţia orbicularului buzei superioare şi a aripei nazale;

-gr.III=contracţia întregii hemifeţe sau bilaterală.

.semnul Escherich:contracţia orbicularului buzelor prin percuţia comisurii bucale;

.semnul Weiss:contracţia orbicularului pleoapelor prin percuţia unghiului extern al ochiului;

.semnul Lust:percuţia sciaticului popliteu extern la nivelul peroneului provoacă abducţia şi flexia dorsală a piciorului.

c)Declanşarea impulsurilor nervoase motorii prin excitarea electrică a nervilor:semnul Erb=răspunsul nervilor motori la stimularea electrică se obţine la curenţi galvanici de intensitate mai mică decît cea fiziologică.

Explorări paraclinice.

(pentru confirmare şi diagnostic etiologic)

1).Electromiograma (EMG),spontan sau după o probă de facilitare (ischemie,hiperpnee),realizează aspectul tipic de dublete,triplete sau multiplete.

2).Electrocardiograma (EKG) evidenţiază semne de hipocalcemie:

-prelungirea intervalului Q-T $QT_c=\frac{QT}{\sqrt{R-R}}=7\ 0,42$

- $\frac{aR-aT}{R-R}=0,50$ sau mai mare

-undă T înaltă,ascuţită,simetrică.

3).Examene biochimice sangvine:

-calciul seric total,calciul ionizat

-fosfatemia

-fosfatazele alcaline serice
-magneziemia
-ionograma sangvină (Na,K),pH
-determinarea PTHi şi a răspunsului organelor ţintă la PTH (eliminarea urinară de AMPc după doză test de PTH)
-25OHCC sau $1,25(OH)_2CC$

4).Examene biochimice urinare:-calciuria
-fosfaturia

5)Examen radiologic al scheletului (în rahitism).

Clasificare etio-patogenică.

I.Tetanii hipocalcemice:

A.de origine paratiroidiană:$Ca_s\downarrow$,$PO_{4s}\uparrow$,FA_s:N sau↓

-PTH↓
-răspuns n.al org.ţintă la PTH
(AMPc urinar)

.hipoparatiroidism tranzitoriu al nou-născutului favorizat de-greutate mică la naştere
-hipoxie la naştere
-hiperparatiroidism matern

.hipoparatiroidism congenital (primar)
-aplazia izolată a paratiroidelor
-sdr.Di George (cu aplazie timică)
-asociat cu hipoadrenalism,tiroidită,anemie pernicioasă

.hipoparatiroidism cîştigat (secundar)
-posttiroidectomie
-neoplasme metastatice
în unele anomalii cromozomiale

-PTH N sau↑
-răspuns alterat al organelor ţintă

.rezistenţa organelor ţintă la parathormon
a)pseudohipoparatiroidism
b)psudo-pseudohipoparatiroidism

B.prin deficit al vitaminei D sau anomalii ale metabolismului vit.D: Ca↓ P↓ $FA_s\uparrow$ PTH n/↑ ↓25OHCC,↓ $1,25(OH)_2CC$

a)rahitism carenţial(deficit de aport al vitaminei D)
b)rahitism prin tulburări de absorbţie a vitaminei D (steatoree)
c)rahitism prin anomalii de metabolizare a vitaminei D
-boli hepatice cronice (deficit 25 hidroxilazei hepatice)
-boli renale cronice
-rahitism pseudocarenţial Prader tip I (anomalia 1α hidroxilazei)
-metabolizare crescută a vitaminei D (anticonvulsivante)
d)rahitism prin lipsă de răspuns a organelor ţintă la $1,25(OH)_2CC$ (rahitism pseudocarenţial Prader tip II)

C.stări hipomagneziemice:Ca↓ Mg↓ P=n,FA=n,PTH=n sau scăzut
Se însoţesc de hipocalcemie.
a)hipomagneziemia tranzitorie neonatală
b)carenţa nutriţională de magneziu (malnutriţie,alcoolism cronic)

c)anomalii primare ale absorbţiei intestinale a magneziului

II.Tetanii alcalotice (interferează ionizarea calciului seric):
-în hiperventilaţie
-în corecţia acidozei cu CO_3HNa în IRC

III.Tetania psihogenă-tetania normocalcemică a copilului mare

IV.Tetanii de diverse cauze:
a)hipernatremie cu deficit de K^+(hiperaldosteronism primar, sdr.Conn)
b)sdr.postacidotic
c)insuficienţă renală cronică
d)administrare de cantităţi mari de sînge citratat

Tetania rahitogenă apare în mai multe circumstanţe:
-în perioada hipocalcemică iniţială (tetania inaugurală)
-(lipsă temporară de răspuns a paratiroidelor la hipocalcemie)
-în formele severe,caracterizate printr-un mare deficit de calciu al scheletului
-uneori criza de tetanie este precipitată de administrarea vit.D.

Diagnostic diferenţial.

Convulsii-afecţiuni organice ale sistemului nervos
-convulsii febrile
-convulsii din intoxicaţii
Puncţia lombară este obligatorie

Laringospasm-stridorul congenital(apare după 10-15 zile,e continuu)
-laringite acute
-abces retrofaringian şi laterofaringian
-corp străin în laringe

Spasm carpo-pedal-tetanosul nou-născutului
-encefalopatii grave post-obstetricale

Tratament.

I.Măsuri nespecifice:-prevenirea leziunilor mecanice
-asigurarea libertăţii căilor aeriene
-asigurarea unei bune oxigenări
-tratament anticonvulsivant pentru oprirea accesului:
.diazepam=0,3mg/kg/doză,i.v.(1fiolă=2ml=10mg)
.luminal=0,01g/kg i.m.(1 fiolă=2ml=20mg)
.cloralhidrat=0,5g/an,i.rectal

II.Tratament specific:
-tetanie rahitogenă confirmată:
·Calciu gluconic,sol.10%,2ml/kg/doză,i.v.lent,sub monitorizare clinică a aluriii ventriculare (se întrerupe în caz de brădicardie!)

.apoi PIV pentru administrare de Ca în doze farmacologice, pînă la dispariţia semnelor clinice şi electrocardiografice de hipocalcemie: 500-1000mg Ca metalic/m^2/zi
(5-10 fiole Ca gluconic 10%/m^2/zi; conţine 9% Ca metalic)

.3-6 săptămîni Ca p.os, în doze farmacologice: 4g/zi -lactat de Ca
-clorură de Ca

Vitamina D: stoss -600.000ui i.m. doză unică sau divizată în 3, la 24h
-600.000ui/4 prize p.os/24h
-10.000ui/zi p.os, 6-8 săptămîni

După efectuarea uneia din scheme se continuă cu doze profilactice.

-Deficit asociat de magneziu:
SO_4Mg, sol.20%, 0,5ml/kg i.m., repetat la 6-8 ore
sol.25%=0,4ml/kg
Efect într-o oră.
In carenţa cronică se administrează p.os 0,5-1mEq/kg/zi
(Trimag, trimagant, magnecaps, gluconolactat de Ca şi Mg)

-In disfuncţii paratiroidiene: Tachystin =20-40 pic./zi

-In tetania psihogenă: tranchilizant de zi (medazepam-10-20mg/zi)
propranolol (sub controlul pulsului)

Evoluţia si prognosticul.

Evoluţia este în general favorabilă; excepţie fac stările de rău convulsiv care pot da sechele neurologice.

DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat (D.Z.)este o boală metabolică însoţită de perturbarea gravă a homeostaziei enzimatice, prin carenţa insulinei sau lipsa acţiunilor sale asupra metabolismului hidrocarbonatelor, proteinelor şi grăsimilor.

La copil, D.Z., se particularizează prin debut, trăsături clinice, instabilitate glicemică, decompensări frecvente, complicaţii infecţioase şi dificultăţi terapeutice.

D.Z. insulino-dependent (D.Z.I.D.), denumit şi D.Z. tip I care aparţine cu precădere copilului şi adolescentului, poate debuta la orice vîrstă.

Consideraţii generale privind D.Z.I.D.

Sub vîrsta de 18 ani, D.Z.I.D., are o frecvenţă medie de 1-3,5‰; în S.U.A., albii sînt mai afectaţi decît negrii; nu există diferenţă de frecvenţă în funcţie de sex sau de statutul socio-economic. Curba incidenţei are două maxime: la 5-7 ani, cînd începe şcoala şi expunerea la infecţii şi la pubertate, în explozia de creştere indusă de steroizi gonadali, care pot antagoniza acţiunea insulinei în contextul stress-ului emoţional pubertar.

In incidenţa D.Z.I.D., apar variaţii sezoniere şi ciclice pe termen lung, corelate cu evoluţia unei epidemii de infecţii virale.

Susceptibilitatea genetică este asociată cu anumiţi markeri HLA, Localizat pe cromozomul 6, sistemul HLA (complexul major de histocompatibilitate) constă dintr-un grupaj de gene care codifică antigenele de transplant şi joacă un rol central în răspunsurile imune.

Heterozigoţii DR_3, comparativ cu restul populaţiei, au un risc de D.Z.I.D. de 3,7; heterozigoţii DR_4 au un risc de 9,7, iar DR_3/DR_4 (heterozigoţi micşti) de 45,8 (riscul familial creşte de 7-10 ori cînd sînt moştenite ambele D_3 şi D_4).

Aceste date, ca şi concordanţa frecvenţei la gemeni monozigoţi, incidenţa etnică şi rasială, pledează pentru importanţa terenului genetic asupra căruia acţionează factori declanşanţi din mediu: infecţii virale (varicela, rubeola, Coxsackie), stresa-urile şi expunerea la toxice. La indivizii genetic susceptibili, sub acţiunea unui factor declanşant necunoscut, se produce un proces in-

flamator, posibil de natură imună, care lezează celulele B, le distruge, înlocuindu-le cu ţesut cicatricial, ducînd la deficienţă de insulină.

Distrucţia progresivă are loc cu luni sau ani înainte de debutul bolii, probabil printr-un proces de autoimunitate. Argumente: 80-90% din bolnavii nou diagnosticaţi au Ac specifici pentru determinanţi antigenici de pe suprafaţa sau din citoplasma celulei insulare; prezenţa acestor Ac la gemeni identici; funcţii anormale ale celulelor T; alterarea raportului T supresor/T killer; corelaţia prezenţei Ac anticitoplasmatici cu scăderea progresivă a secreţiei stimulate de insulină prin glucoză i.v.etc. Aceste constatări au dus la propunerea tratamentului imunosupresiv în D.Z.I.D.

Fiziopatologie

In D.Z. tip I defectul primar este deficitul de insulină, iar unele modificări secundare care implică hormonii de stress (epinefrina, cortizolul, hormonul de creştere şi glucagonul)accelerează şi exagerează ritmul şi gravitatea decompensării metabolice. Eliberarea acestor hormoni determină :

- accentuarea deficitului de secreţie insulinică (epinefrina);

- antagonizarea acţiunilor insulinei (epinefrina, cortizolul şi hormonul de creştere);

- declanşarea glicogenolizei, gluconeogenezei, lipolizei şi cetogenezei, în timp de utilizarea glucozei scade, ca şi clearance-ul ei.

Hiperglicemia (hiperosmolaritatea), alături de cetonemie, contribuie la producerea: poliuriei, pierderii urinare de electroliţi, deshidratării, polidipsiei compensatorii, suferinţei cerebrale.

Stress-ul acut, traumatismul sau infecţia pot accentua decompensarea metabolică şi cetoacidoza.

Ritmul de formare al corpilor cetonici depăşeşte capacitatea de utilizare periferică şi de excreţie renală. Acumularea lor dezvoltă acidoză metabolică.

Acetona, formată prin conversia nonenzimatică a acetoacetatului, este responsabilă de mirosul caracteristic al respiraţiei.

Tabloul clinic al D.Z.I.D.(particularităţi la copil)

Cuprinde următoarele semne şi simptome, în funcţie de forma clinică:

1. Acidoza diabetică moderată sau severă

La cei mai mulţi copii diabetici boala este recunoscută cînd secreţia de insulină scade sub necesarul fiziologic.

5-10% din bolnavi se prezintă cu cetoacidoză severă, avînd în istpric simptome ca: scăderea în greutate, poliuria şi polidipsia. Acidoza creşte efortul respirator (în stadiu avansat apare respiraţia küssmaul, cu halenă cetozică) şi agravează deshidratarea: se poate însoţi de stare confuzională, letargie, comă. Scăderea în greutate se explică prin pierderea urinară de glucoză, care poate reprezenta jumătate din nevoia calorică.

2. Lipsa acidozei sau existenţa unei acidoze uşoare în momentul diagnosticului

10-20% din bolnavi au perturbări metabolice uşoare sau moderate în momentul diagnosticului clinic, prezentînd enurezis, adesea instalat de dată relativ recentă, întîrzierea sau falimentul creşterii, astenie, infecţii piogene sau candidoze vaginale.

Foarte rar, copiii diabetici sînt depistaţi prin examene urinare de rutină, înaintea apariţiei oricărei simptomatologii sau prin întîrzierea răspunsului insulinei la încărcarea cu glucoză.

Criteriile esenţiale de diagnostic se întîlnesc variabil de la un bolnav la altul:

- scăderea în greutate, poliuria, polidipsia, crampele abdominale sau musculare;
- hiperglicemia şi glicozuria, cu sau fără cetonurie;
- enurezis, scăderea sau exagerarea apetitului, dereglări comportamentale, emoţionale, oboseală;
- aproximativ 5% din cazuri debutează cu precomă sau comă, cu istoric aparent negativ.

3. Coma hiperosmolară noncetozică - produsă de insulinopenia din circulaţia portă şi periferică; aparţine de obicei adultului şi se caracterizează prin: hiperglicemie, hiperosmolaritate, deshidratare fără cetoză.

Examenele de laborator - evidenţiază:

1) Glicozuria şi hiperglicemia, cu sau fără cetonurie şi cetonemie, acidoza metabolică.

Creşterea glicemiei este semnificativă cînd depăşeşte 120 mg/de la recoltarea à jeune şi 180 mg/dl în alt moment al zilei.

2) Testul de toleranţă la glucoză (1,75g/kg c, adminis-

tratã oral) de obicei nu este necesar pentru diagnosticul D.Z. de tip I.

3) Insulinemia poate fi aparent normalã sau crescutã la debut, apoi scade.

4) Hemoglobina stabilã A_{1c} sau glicosilatã, utilizatã pentru aprecierea controlului glicemiei pe termen lung, are valori de 10% ± 2% din totalul hemoglobinei în D.Z. compensat (normal 6,3% ± 2%).

5) Colesterolemia şi valoarea HDL reflectã, de asemenea, echilibrul metabolic al diabeticului pe termen lung.

6) Anticorpii faţã de citoplasma celulelor beta şi anticorpii fixatori de complement faţã de membranã sînt prezenţi cu mai multe luni înainte de debutul aparent al bolii, concomitent cu creşterea populaţiei T activate şi pot persista 6-24 luni, dupã diagnostic.

Diagnostic diferenţial se face cu:

a) Alte stãri patologice în care scade toleranţa pentru glucozã şi apare glicozurie. Aceste stãri sînt produse de un exces de hormoni contra-reglatori (glucagon, glucocorticoizi, catecolamine) Exemplu: tumori hipotalamice sau pituitare, tumori sau hiperplazii suprarenaliene, feocromocitom. In aceste boli hiperglicemia este produsã de gluconeogenezã şi glicogenolizã, deci nu se însoţeşte de cetozã (nu existã carenţã de insulinã).

b) Glicozuria asociatã cu anomalii congenitale izolate, sindrom Fanconi (diabet gluco-fosfo-aminat), tubulopatii din erori de metabolism sau intoxicaţii cu metale grele, droguri. De asemenea, se impune diferenţierea glicozuriei de: galactozurie, pentozurie, fructozurie.

c) Diabetul tranzitoriu al nou-nãscutului, care nu necesitã insulinã şi poate dispare dupã sãptãmîni sau luni.

d) Hiperglicemia copilului mic, însoţitã de acetonurie şi glicozurie, însoţind infecţiile şi hiperglucagonemia.

Tratamentul

I. Ingrijirea cetoacidozei diabetice severe (vezi capitolul coma);

II. Tratamentul cetoacidozei uşoare: copilul diabetic cunoscut, care dezvoltã o cetoacidozã uşoarã, poate fi tratat la domiciliu cu insulinã rapidã şi lichide diuretice (suc de fructe).

Foarte rar este necesară o rehidratare parenterală de cîteva ore. Doza de insulină rapidă va fi de 0,2-0,5 u/kg c/zi , eventual crescută gradat pînă la corectarea hiperglicemiei şi glicozuriei.

III.Tratamentul bolnavului nou diagnosticat, care prezintă simptome clasice ale bolii, asociate cu glicozurie şi hiperglicemie, fără cetonurie: se administrează insulină rapidă subcutanat 0,1-0,25 u/kg c/zi, la 6-8 ore înainte de alimentaţie, simultan cu monitorizarea glicemiei şi glicozuriei; ajustarea dozei de insulină în 1-2 zile.

Doza de insulină este mai mică, deoarece în aceste cazuri, sensibilitatea este mai mare. Trecerea la combinaţia insulină intermediară + insulină rapidă se poate obţine în 1-2 zile.

In toate situaţiile va fi tratată cauza precipitantă, de obicei infecţia.

IV. Tratamentul pe termen lung

Obiectivul constă în a obţine "controlul" diabetului.

Această noţiune cuprinde:

- starea de sănătate fizică şi emoţională;
- curba normală a dezvoltării staturo-ponderale;
- absenţa stărilor hipoglicemice;
- absenţa poliuriei şi cetonuriei;
- menţinerea glicemiei între 80-120 mg/dl;
- concentraţia de hemoglobină glicosilată (dependentă de metodologie!) mai mică de 10%.

Modalităţi de atingere a obiectivului:

1. Educaţia şi urmărirea bolnavului-are o importanţă covîrşitoare.

Controlul medical la început va fi săptămînal (va fi încurajată contactarea telefonică), apoi la 3 luni. Educaţia va începe imediat după diagnostic, privind dieta, tehnica insulinoterapiei, monitorizarea glicemiei, glicozuriei şi cetonuriei.

Familial şi bolnavul au nevoie de suport afectiv; trebuie să înţeleagă şi să se obişnuiască cu boala.

Dificultăţile cele mai mari le creează adolescentul diabetic.

2. Insulinoterapia

Se recomandă insulină umană şi de porc (insulina de bou are antigenitate ridicată).

Durata de acţiune a variatelor insuline.(vezi tabelul nr.

Tabelul nr.

Insulina	Durata efectului maxim(ore)	Terminarea efectului (ore)
Human regular	1 - 3	5
Pure pork regular	2 - 4	7
Human NPH	4 - 6	12
Pork NPH	6 - 8	16
Pork lente	7 -15	22
Ultralente	10 -24	36

In diabetul stabilizat, doza totală de insulină este obişnuit de 0,8 - 1 u/kg c/zi.

In timpul adolescenţei se dezvoltă o relativă rezistenţă (1,2 sau chiar 1,8 u/kg c /zi).

Cînd doza de insulină depăşeşte 1 u/kg c/zi, se va urmări apariţia eventuală a efectului Somogyi (vezi mai jos).

Ritmul administrărilor:

Cei mai mulţi bolnavi primesc insulina în 2 injecţii, la 12 ore interval, cu 2/3 din doza zilnică dimineaţa, înainte de micul dejun şi 1/3 din doză seara, înainte de cină.

Fiecare injectare conţine insulină semilentă şi rapidă, în proporţie de 2/1 sau 3/1.

De exemplu,un copil.de 30 kg primeşte doza totală de 30 u/zi, repartizată astfel: 14 u NPH sau lente + 6 u insulină rapidă înainte de micul dejun şi 6 u NPH sau lente + 4 u insulină rapidă înainte de cină.

Cînd sînt necesare 3 doze/zi, se va administra insulină rapidă şi NPH dimineaţa, insulină răpidă la prînz şi NPH seara, la culcare (ora 22-23).

Mai rar se face o singură administrare pe zi, de insulină lentă, mai ales la adolescenţi.

Ajustarea dozelor de insulină este dirijată de valoarea glicozuriei şi/sau glicemiei, a căror determinare ideală la domiciliu se face înainte de micul dejun, în mijlocul după-amiezii, înainte de cină şi la culcare (2-4 ori/zi !).

Dacă hiperglicemia şi glicozuria apar tardiv dimineaţa, va fi crescută insulina actrapid cu 10-15%. Dacă hiperglicemia şi glicozuria apar după-amiaza şi seara, va fi crescută doza de insulină

semilentă cu 10-15%.

In aceleaşi momente, dacă apar hipoglicemii, se va acţiona prin scăderea cu 10-15% a insulinelor menţionate.

Anticiparea unui efect fizic va impune scăderea dozei totale zilnice de insulină cu 10%.

Tehnica injectării insulinei: subcutanat, prin rotaţie la braţe, coapse, fese, abdomen (se previne fibroza, se minimalizează lipodistrofia, absorbţia este mai bună).

Copilul peste 10-12 ani îşi poate injecta singur insulina, se poate automonitoriza.

Minipompele monitorizare, cu senzori pentru glicemie, au efecte terapeutice mai bune decît administrarea subcutanată de 2-3 ori/zi.

Hipersensibilizarea la insulină (Ac de tip Ig E) este rară la copil; reacţiile cutanate (eritem sau urticarie) se rezolvă spontan, în condiţiile schimbării speciei de insulină.

Reacţiile generalizate (urticaria, angioedemul) necesită uneori, în afara schimbării insulinei, corticoterapie.

Anticorpii dobîndiţi faţă de insulină apar după cîteva luni. In timp, pot crea instabilitate glicemică (metabolică), constituind un "rezervor" din care insulina poate fi eliberată într-un moment imprevizibil, producînd hipoglicemii.

Mai rar, copilul cu Ac (tip Ig A, Ig M), dezvoltă o adevărată rezistenţă pentru insulină, necesitînd mai mult de 2 u/kg c/zi.

3. Tratamentul dietetic (corect trebuie condus de nutriţionist).

Necesarul caloric se calculează după formula 1500+100 x vîrsta (ani), caloriile rezultate 10-15% din surşă proteică, 30-35% din grăsimi şi 45-60% din hidrocarbonate.

La copilul mic disciplina dietetică nu trebuie să producă încărcătură emoţională; şcolarul şi adolescentul trebuie făcuţi să înţeleagă baza ştiinţifică a dietei.

Pe cît posibil se vor exclude din obiceiurile familiei alimentele interzise copilului diabetic. Pentru îndulcire se pot folosi zaharină, aspartam, sorbitol şi fructoză (se metabolizează fără să formeze glucoză).

Adolescenţii vor fi educaţi pentru a evita alcoolul şi drogurile (care produc iniţial hiperglicemie, apoi hipoglicemie).

4. Efortul fizic va fi încurajat, deoarece creşte utilizarea independentă de insulină a glucozei. Efortul energic de după-amiază sau de seară este urmat după 6-12 ore de hipoglicemie. Gustarea de la culcare va cuprinde hidrocarbonate în cantitate mare, înlocuind proteinele şi lipidele.

5. Activitatea reziduală a celulei beta ("honeymoon period"): 75% din bolnavii nou diagnosticaţi necesită o reducere progresivă a dozei de insulină pînă la 0,5 u/kg c sau mai puţin.

Măsura este impusă de apariţia hipoglicemiilor;5% din cazuri pot prezenta chiar o aparentă remisiune completă, dar curba hiperglicemiei provocate orale rămîne anormală.

Durata acestei faze este variabilă, 1-2 ani. Secreţia reziduală de insulină, măsurată ca peptid C, persistă, dar nu previne decompensarea ulterioară.

Bolnavul rămîne sub controlul permanent al glicozuriei.

6. Hipoglicemia: virtual apare la orice diabetic. Se manifestă rapid (în cîteva minute) prin paloare, transpiraţii, stare confuzională, tremurături, tahicardie, foame, convulsii, comă; la unii bolnavi apar modificări de personalitate.

Simptomele apar la căderi ale glicemiei la valori care nu produc simptome la normali(sub 60 mg/dl).

Circumstanţe de apariţie a hipoglicemiei: faza honeymoon a D.Z., accidente în dozarea insulinei, ingestie calorică inadecvată, activitate fizică susţinută neacoperită caloric.

In episodul acut se vor administra gustări şi băuturi conţinînd echivalentul a 5-10 g glucoză; bolnavul precomatos sau comatos, ca şi cel cu vărsături, vor primi i.m. 0,5 g. glucagon.

Hipoglicemiile frecvente, mai ales la copiii cu convulsii, lasă sechele EEG.

<u>Fenomenul Somogyi</u> - constă în hiperglicemie matinală, uneori precedată de transpiraţii în a doua parte a nopţii, anxietate şi cefalee, asociată cu glicozurie şi cetonurie dimineaţa. Măsurarea glicemiei la orele 3 şi 4 poate evidenţia valori sub 60 mg/dl.Hiperglicemia matinală este datorată de efectele hormonilor de contrareglare a hipoglicemiei induse de o doză prea mare de insulină administrată seara. Se va reduce cu 10-15% doza de insulină semilentă de seara.

<u>Complicaţii</u>

- Complicaţii frecvente: cetoacidoza, edemul cerebral fatal,

leziuni cerebrale prin hipoglicemii. Nevrita periferică şi retinopatia exudativă sînt rare la copil.

- In D.Z. rău controlat, la copilul mic, după o perioadă se dezvoltă sindromul Mauriac (hepatomegalie, pubertate întîrziată, nanism).

- Limitarea mobilităţii articulare poate fi un semn precoce al vasculopatiei degenerative diabetice;

- Complicaţiile infecţioase bacteriene şi candidozele sînt frecvente;

- Atrofia şi hipertrofia ţesutul celular subcutanat la locul injectării, mai ales dacă insulina este mai puţin purificată, perturbă absorbţia şi creează erori în dozare;

- Tulburările de comportament şi perturbările emoţionale, atitudinea refractară faţă de ansamblul măsurilor de îngrijire şi control al diabetului sînt frecvente, mai ales la pubertate.

Prognostic

In general, complicaţiile majore ale bolii(neuropatia, nefropatia şi retinopatia) apar după 2o ani de evoluţie în condiţiile unei îngrijiri corecte, mai ales dacă pubertatea nu este inclusă în acest interval.

OBEZITATEA

Este o tulburare cronică de nutriţie a sugarului, copilului şi adolescentului (supranutriţie, malnutriţie "în exces") care din punct de vedere al datelor antropometrice se caracterizează prin exces de greutate, depăşire egală sau mai mare de 20% a greutăţii ideale raportată la vîrstă sau la talie.

Frecvenţa obezităţii a fost estimată la 5-10% la fete în perioada de preadolescenţă şi la peste 20% la adolescenţii de ambele sexe.

Riscul de obezitate creşte dacă excesul de greutate se înregistrează în perioada de sugar şi dacă unul din părinţi este obez (risc 50%). Riscul se corelează cu condiţia socio-economică (posibilitatea excesului alimentar global, dar şi dezechilibrul aportului cu predominanţa hidrocarbonatelor).

Diagnosticul obezităţii este arbitrar. Corect, ar trebui determinată grăsimea corpului prin densitometrie, ceea ce nu are aplicabilitate practică. Toate formulele aplicate pînă în prezent sînt criticate. Actualmente obezitatea se defineşte prin depăşirea cu 20% sau mai mult a greutăţii normale pentru talie. Supraponderabilitatea, dispensarizată ca şi obezitatea, defineşte o depăşire de 10-20% a greutăţii normale pentru talie.

Clasic, pentru determinarea greutăţii este cunoscută formula Lorentz:

- între 2-6 ani $G = (T - 100) - [(T-123) \times 0,7]$
- între 6-14 ani $G = (T - 100) - [(T-125) \times 0,5]$
- între 14-18 ani $G = (T - 100) - 10$

Scoala franceză a adoptat nomogramele lui Trémolières, care fac o corelaţie între evoluţia greutăţii, taliei, diferenţiat pe sexe (valori pentru normal care ţin seama de structura scheletului).

Aprecierea modernă a excesului greutăţii corporale ia în consideraţie grosimea pliului tricipital a cărui valori normale sînt stabilite pe grupe de vîrstă:

- la 5 ani: 12 mm. la fete şi 14 mm. la băieţi.
- la 13 ani: 18 mm. la fete şi 23 mm. la băieţi.
- la 17 ani: 14 mm. la fete şi 26 mm. la băieţi.

Patogenie.

Cauza de bază este o perturbare a balanţei între ingestia de

alimente şi cheltuiala de energie.

Factorii principali cu rol patogenetic în obezitatea primară:

1. Ingestia excesivă calorică în perioadele de creştere rapidă în greutate, avînd drept rezultat acumularea de grăsime. Odată stabilită, obezitatea se menţine fără a mai fi necesară o ingestie suplimentară de calorii.

2. Factorul contribuabil major este sedentarismul, deoarece o activitate fizică normală consumă 1/3 din caloriile ingerate.

3. In ţările dezvoltate şi în general, acolo unde există o abundenţă de alimente, consumul lor nu este reglat de mecanismele fiziologice ale foamei şi saţietăţii, ci de factorii emoţionali, psihici ai părinţilor sau ai copilului.

4. Anamnestic, obezitatea se poate asocia cu factori psihici: insatisfacţii şcolare, neînţelegere între copil şi familie sau climat familial perturbat. In aceste cazuri supraalimentaţia şi obezitatea apar ca un refugiu în faţa unor probleme de viaţă, oferind un confort psihic trecător.

In obezitatea cu debut precoce, la vîrsta de sugar şi copil mic, se pot înregistra în anamneză relaţii necorespunzătoare mamă-copil (mama nu înţelege şi nu se adaptează deloc la nevoile copilului), iar în obezitatea tardivă se înregistrează predominanţa problemelor psihosociale menţionate. Intr-un procent redus obezitatea se corelează cu probleme psihiatrice.

Alţi factori cu rol patogenic:

a. Practicile şi obiceiurile alimentare din familie.

b. Factori genetici demonstraţi: obezitatea părinţilor; obezitatea gemenilor (la monozigoţi mai frecventă decît la heterozigoţi); necesarul energetic bazal redus al copiilor din părinţi cu obezitate prin comparaţie cu un lot de copii normoponderali; răspunsul redus la tratamentul dietetic al copiilor obezi din părinţi obezi.

Organismul uman se poate adapta la ingestia excesivă de alimente, raportată la nevoile energetice obişnuite, prin creşterea termogenezei. In acest sens s-a constatat: creşterea activităţii pompei de sodiu; activarea ciclurilor metabolice; creşterea secreţiei de hormoni tiroidieni; creşterea cantităţii de ţesut adipos brun.

Unul sau mai mulţi dintre aceşti factori ai termogenezei sînt deficitari în obezitate (studiile continuă).

Scanned with OKEN Scanner

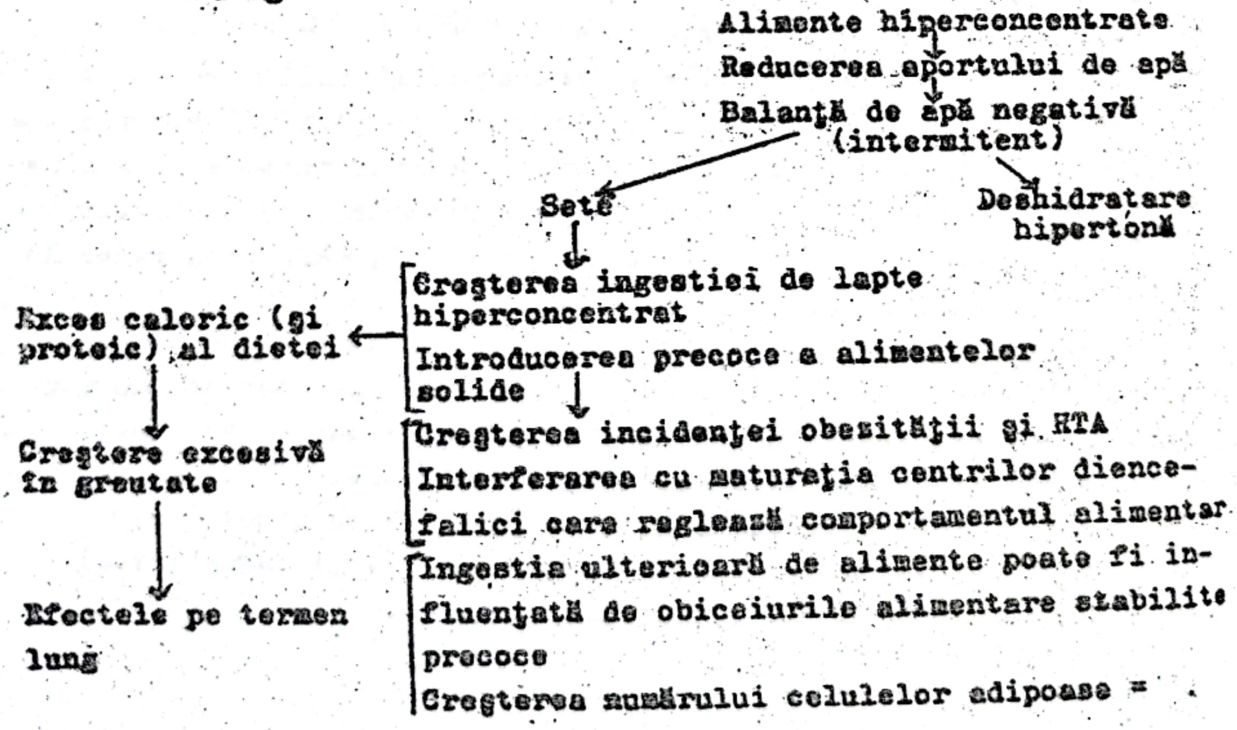
In vitro s-a constatat scăderea răspunsului lipolitic la epinefrină al adipocitelor recoltate de la obezi, efect care persistă şi după scăderea în greutate a bolnavilor. Semnificaţia în vivo a acestei modificări nu este încă descifrată.

c. Anomalii metabolice asociate cu obezitatea: hiperinsulinemie, creşterea nivelului circulant al acizilor graşi liberi, glicerolului şi colesterolului. In cazuri grave, rare la copil, se evidenţiază intoleranţa la hidrocarbonate şi hiperlipidemie (creşterea trigliceridelor şi colesterolului).

Creşterea celularităţii ţesutului adipos este un marker al obezităţii (probabil o consecinţă şi nu o cauză primară).

Producerea obezităţii la sugar. S-a demonstrat că alimentaţia artificială, în condiţiile unor practici alimentare particulare, conduce la creşterea excesivă în greutate. Particularităţile dietei corelate cu acest aspect sînt: excesul caloric, excesul de substanţe solvite datorită folosirii laptelui praf integral cu adaos de zahăr şi introducerea precoce în jurul vîrstei de 6 săptămîni, a alimentelor solide, hiperconcentrate caloric. Acestea duc la o reducere a aportului de apă şi o negativare (intermitentă) a balanţei hidrice. Hiperosmolaritatea realizată este responsabilă de producerea senzaţiei de sete care de obicei este potolită prin creşterea ingestiei de lapte (hiperconcentrat). In aceste condiţii aportul de lapte poate depăşi 800 ml. în 24 ore.

Patogenia schematică a obezităţii infantile:



"programare" pentru obezitate.
Modificări metabolice locale (ţesutul adipos) şi generale care tind să perpetueze obezitatea.

Factori care determină perpetuarea stării de obezitate:

1. Factori psihologici implicaţi în inducerea comportamentului alimentar (hiperfagie indusă).

2. Modificări metabolice locale şi generale determinate de: creşterea aportului caloric al dietei, pozitivarea persistentă a balanţei energetice, creşterea proporţiei ţesutului adipos. Aceste modificări caracterizînd faza "activă" (de constituire a obezităţii) par să constituie cauza perpetuării stării de obezitate ("faza staţionară" a obezităţii) şi una din explicaţiile rezistenţei la terapia dietetică (reducerea aportului caloric al dietei).

3. Senzaţia de foame între prînzuri se bazează pe modificările metabolice menţionate anterior.

Abordarea clinică a obezităţii copilului.

1. Date antropometrice caracteristice obezităţii:

- greutate în exces faţă de talie.
- greutate în exces faţă de greutatea ideală a vîrstei.
- talia normală sau chiar crescută faţă de media vîrstei la sugar, copil, adolescent.
- circumferinţa medie a braţului superioară valorilor vîrstei.
- maturaţia sexuală şi somatică (vîrsta osoasă) sînt normale sau accelerate.

2. Aspect somatic: se constată o depunere de grăsime generalizată, simetrică; se remarcă de asemenea, mărirea de volum şi distensia abdomenului.

La adolescenţi se constată depunerea accentuată de grăsime în regiunea pectorală ("ginecomastie"), iar la adolescente depuneri adipoase pe coapse şi fese.

Grăsimea depusă prepubian înglobează penisul dînd un fals aspect de infantilism genital.(se impune diagnosticul diferenţial cu sindromul adiposo - genital) ; în realitate desvoltarea

"programare" pentru obezitate.
Modificări metabolice locale (ţesutul adipos) şi generale care tind să perpetueze obezitatea.

Factori care determină perpetuarea stării de obezitate:

1. Factori psihologici implicaţi în inducerea comportamentului alimentar (hiperfagie indusă).

2. Modificări metabolice locale şi generale determinate de: creşterea aportului caloric al dietei, pozitivarea persistentă a balanţei energetice, creşterea proporţiei ţesutului adipos. Aceste modificări caracterizînd faza "activă" (de constituire a obezităţii) par să constituie cauza perpetuării stării de obezitate ("faza staţionară" a obezităţii) şi una din explicaţiile rezistenţei la terapia dietetică (reducerea aportului caloric al dietei).

3. Senzaţia de foame între prînzuri se bazează pe modificările metabolice menţionate anterior.

Abordarea clinică a obezităţii copilului.

1. Date antropometrice caracteristice obezităţii:
- greutate în exces faţă de talie.
- greutate în exces faţă de greutatea ideală a vîrstei.
- talia normală sau chiar crescută faţă de media vîrstei la sugar, copil, adolescent.
- circumferinţa medie a braţului superioară valorilor vîrstei.
- maturaţia sexuală şi somatică (vîrsta osoasă) sînt normale sau accelerate.

2. Aspect somatic: se constată o depunere de grăsime generalizată, simetrică; se remarcă de asemenea, mărirea de volum şi distensia abdomenului.

La adolescenţi se constată depunerea accentuată de grăsime în regiunea pectorală ("ginecomastie"), iar la adolescente depuneri adipoase pe coapse şi fese.

Grăsimea depusă prepubian înglobează penisul dînd un fals aspect de infantilism genital.(se impune diagnosticul diferenţial cu sindromul adiposo - genital) ; în realitate dezvoltarea

pubertară este normală sau accelerată, iar dimensiunile penisului sînt normale. Pe flancuri şi coapse se notează frecvent vergeturi (albicioase).

3. Simptomatologie: în general starea de sănătate este bună. Dacă există simptomatologia se încadrează în una din următoarele categorii:

a) probleme psihologice: sentiment de inferioritate şi respingere din partea colectivităţii de copii, frustrare, depresiune. Se instalează deseori un cerc vicios care include şi rezultate şcolare mediocre, tendinţă la comportament antisocial. Dezvoltarea psihică nu este afectată.

b) simptome legate de supraîncărcare mecanică prin exces ponderal: dezadaptarea cardio-respiratorie; oboseală; polipnee; dispnee la eforturi moderate; edeme prezente în ortostatism la membrele inferioare; picior plat; dureri articulare.

c) modificări cutanate: iritaţia tegumentară la nivelul pliciler (fricţiune, hipersudaţie), intertrigo, prurit, abcese (cu localizare la plici sau pe feţele interne ale coapselor).

d) tulburări nespecifice: vertij, cefalee, astenie, tulburări menstruale (hipomenoree, flux neregulat), tegumente uscate, acnee, flatulenţă, meteorism, constipaţie, digestie dificilă.

Date de laborator şi paraclinice

Sînt în general nespecifice, nefiind necesare explorări intensive de rutină, exceptînd situaţia în care există anumite indicaţii specifice la examenul clinic general.

Se pot obţine date utile cu ajutorul următoarelor investigaţii:

- hemograma, care poate evidenţia un deficit de fier la adolescentele obeze;
- testul de toleranţă la glucoză, obligatoriu în familia în care există asocierea obezitate-diabet zaharat;
- dozarea lipemiei şi colesterolemiei, electroforezei lipoproteinelor serice, utile în special unde există istoric familial de hiperlipemie (modificările întîlnite în mod curent în obezitate sînt nespecifice, de tipul unei hiperlipemii secundare; plasma este lactescentă, colesterolul este normal sau moderat crescut, trigliceridele sînt, comparativ, mai mult crescute, raportul C/TG este variabil, în electroforeză banda pre-beta este intensă traducînd creşterea VLDL);

- testele funcţionale ventilatorii, care pot evidenţia în formele severe o disfuncţie ventilatorie de tip restrictiv;

- testele cardiologice de toleranţă la efort, care pot demonstra dezadaptarea cardiocirculatprie;

- examenele psihologice care confirmă tulburările de personalitate şi de comportament; în caz de depresiune severă poate fi util consultul cu psihiatrul ;

- examenele endocrinologice sînt, de obicei, normale.

Obezitatea secundară

Inregistrează o frecvenţă de 2-3% din totalul obezităţilor.

Cauze:

a) medicamente: hidrazidă şi corticoizi; cedează lent după întreruperea tratamentului, rareori devenind durabil.

b) prin inactivitate fizică în infirmităţile motorii.

c) factori endocrini şi metabolici:

1. Glicogeneza tip I (von Girke) - exces de grăsime cu depunere în special pe şolduri, coapse şi regiune pubiană. Ca elemente distinctive se notează: întîrzierea creşterii staturale, nanism; vîrstă osoasă întîrziată; maturare osoasă întîrziată; maturare sexuală uşor întîrziată; dezvoltare psihică normală sau uşor întîrziată; hepatomegalie enormă; din punct de vedere biochimic: hipoglicemie, acidocetoză, hiperlipemie, hipercolesterolemie, hiperuricemie; puncţia biopsie hepatică evidenţiază tezaurizare glicogenetică.

2. Sindromul Mauriac (glicogeneza diabetică secundară) - se dezvoltă în cadrul diabetului zaharat insulino-dependent care a fost tratat timp îndelungat cu insulină sub nivelul necesar. Se caracterizează prin nanism cu vîrstă osoasă întîrziată; obezitate cu exces de grăsime faciotroncular; hepatomegalie, uneori subicter; pubertate întîrziată infantilism sexual; osteoporoză, retinopatie diabetică precoce şi gravă, cataractă diabetică; modificări comportamentale, irascibilitate, sensibilitate, fragilitate; din punct de vedere biochimic: hiperglicemie (instabilitate glicemică), tendinţă la acidocetoză, hipercolesterolemie, hiperlipemie; puncţie biopsie hepatică : încărcare glicogenică difuză şi lipidică.

Din punct de vedere patogenic carenţa de insulină induce hipersecreţia de cortizol.

3. Obezitatea hipotalamică (sindromul Babinski - Frölich) - se defineşte ca o dereglare funcţională sau lezională hipotalamo-hipofi-

- testele funcţionale ventilatorii, care pot evidenţia în formele severe o disfuncţie ventilatorie de tip restrictiv;
- testele cardiologice de toleranţă la efort, care pot demonstra dezadaptarea cardiocirculatprie;
- examenele psihologice care confirmă tulburările de personalitate şi de comportament; în caz de depresiune severă poate fi util consultul cu psihiatrul ;
- examenele endocrinologice sînt, de obicei, normale.

Obezitatea secundară

Inregistrează o frecvenţă de 2-3% din totalul obezităţilor.

Cauze:

a) medicamente: hidrazidă şi corticoizi; cedează lent după întreruperea tratamentului, rareori devenind durabil.

b) prin inactivitate fizică în infirmităţile motorii.

c) factori endocrini şi metabolici:

1. Glicogeneza tip I (von Girke) - exces de grăsime cu depunere în special pe şolduri, coapse şi regiune pubiană. Ca elemente distinctive se notează: întîrzierea creşterii staturale, nanism; vîrstă osoasă întîrziată; maturare osoasă întîrziată; maturare sexuală uşor întîrziată; dezvoltare psihică normală sau uşor întîrziată; hepatomegalie enormă; din punct de vedere biochimic: hipoglicemie, acidocetoză, hiperlipemie, hipercolesterolemie, hiperuricemie; puncţia biopsie hepatică evidenţiază tezaurizare glicogenetică.

2. Sindromul Mauriac (glicogeneza diabetică secundară) - se dezvoltă în cadrul diabetului zaharat insulino-dependent care a fost tratat timp îndelungat cu insulină sub nivelul necesar. Se caracterizează prin nanism cu vîrstă osoasă întîrziată; obezitate cu exces de grăsime faciotroncular; hepatomegalie., uneori subicter; pubertate întîrziată infantilism sexual; osteoporoză, retinopatie diabetică precoce şi gravă, cataractă diabetică; modificări comportamentale, irascibilitate, sensibilitate, fragilitate; din punct de vedere biochimic: hiperglicemie (instabilitate glicemică), tendinţă la acidocetoză, hipercolesterolemie, hiperlipemie; puncţie biopsie hepatică : încărcare glicogenică difuză şi lipidică.

Din punct de vedere patogenic carenţa de insulină induce hipersecreţia de cortizol.

3. Obezitatea hipotalamică (sindromul Babinski - Frölich) - se defineşte ca o dereglare funcţională sau lezională hipotalamo-hipofi-

sexe.

Se caracterizează prin: obezitate cu debut la orice vîrstă, predominînd pe coapse, solduri, fese, regiune pectorală (pseudoginecomastie la băieţi), facies rotund, vergeturi. Hipogenitalism; hipostaturăţ întîrzierea maturării scheletice; manifestări diencefalice: hipo sau hipertermie, oscilaţii ale tensiunii arteriale, hipersudaţie, polidipsie, adipsie, hiperfagie; manifestări neurologice: somnolenţă sau insomnie, narcolepsie, semne de hipertensiune intracraniană; tulburări de comportament; paraclinic: hipo sau hiper glicemie, eliminarea crescută de 17 cetosteroizi urinari şi gonadotrofine; hemianopsie bitemporală; diabet pitresino-sensibil.

4. Nanismul hipofizar - poate asocia uneori obezitate.

5. Sindromul Stein-Leventhal (disfuncţie ovariană - ovare sclero-polichistice) - obezitatea asociază: amenoree primară, sau oligomenoree; pubertate tardivă; hirsutism; sterilitate; inconstant: acnee, hipostatură, constipaţie, menometroragii, hipertrofie clitoridiană, adipozitate predominant tronculară; biologic: creşterea nivelului gonadotrofinelor totale în plasmă, a estrogenilor, a 17-cetosteroizilor plasmatici şi urinari.

Modificările traduc insuficienţa progesteronului şi hiperproducţia de testosteron şi androstendion. Hipersensibilitatea la estrogeni se manifestă prin inhibiţia eliberării de factori stimulanţi hipotalamici pentru LH . Transmiterea se face autosomal - dominant.

6. Pseudohipoparatiroidismul (sindromul Albright-Martin) - se caracterizează prin: facies rotund cu gît scurt; nanism de la 3-4 ani, accentuat progresiv; anomalii osoase: brahimetacarpie sau/şi tarsie pentru degetele III-V, deformări de falange şi exostoze, bose frontale etc; calcificări subcutanate; pahitermie; unghii late şi friabile; crize tetanice; debilitate mintală; cataractă congenitală; colici reno-ureterale; sindrom Turnner ; insuficienţă tiroidiană; diabet zaharat; paraclinic: hipocalcemie severă, hiperpotasemie, creşterea TSH, creşterea PTH fără creşteri ale 3' 5' AMP ciclic urinar după încărcare cu PTH.

Transmiterea bolii se face autosomal dominant (uneori recesiv). Tratamentul se face cu doze de vitamina D3 mărite, în jur de 2o.ooo ui/zi .

7. Obezităţi genetice:

a) sindrom Klinefelter - asociază uneori obezitate ginoidă, îmbătrînire prematură, incidenţă crescută a diabetului zaharat.

b) Sindromul Lawrence - Moon - Biedl - Bardet - are o frecvenţă de 1 /100.000 nou-născuţi; se caracterizează prin obezitate precoce, generalizată, simetrică, uneori monstruoasă; hipostatură, vîrstă osoasă întîrziată; retard psihic, deficit de vorbire; hipogonadism ; retinită pigmentară, cecitate după 10 ani; polidactilie cu sau fără sindactilie; poate asocia şi alte malformaţii. Transmisia este autosomal recesivă. Evoluţia şi prognosticul sînt grave.

c) Sindromul Prader- Willi- Labhart - Fanconi - se caracterizează prin hipotonie generalizată, retard psiho-motor, hipogonadism, obezitate, predominant facio-tronculară asociată cu hiperfagie; alte anomalii asociate: întîrzierea creşterii staturale şi a maturaţiei osoase, dismorfii , scolioză, genu valgum etc. Paraclinic se notează modificarea dermatoglifelor, scăderea toleranţei pentru grăsimi, creşterea nivelului urinar al gonadotrofinelor, deficit de factor IX, modificări EEG (suferinţă cerebrală difuză). Transmisia se face autosomal dominant.

Complicaţii ale obezităţii infantile

- Complicaţii nutriţionale asociate: carenţă de fier, scăderea proteinemiei, hiperlipoproteinemie.
- Complicaţii cardio-vasculare: hipertensiune, ateroscleroză şi cardiopatie ischemică (rare la copil).
- Boli metabolice: scăderea toleranţei pentru glucoză.
- Suprasolicitarea statică a aparatului locomotor.
- Sindromul Pickwick,-disfuncţie ventilatorie gravă.
- Probleme psihologice mai ales la adolescenţi. Rezultatele testării psihologice: sentimente de inferioritate, insatisfacţii, izolare socială, frustrare, absenteism, dificultăţi şcolare şi în familie, imaturitate psihică şi emoţională. Aceste modificări pot împiedica desvoltarea normală a personalităţii.

Prognostic în obezitatea hiperfagică

S-au observat că 84% din copiii sau adolescenţii obezi vor deveni obezi,(vor rămîne obezi) la vîrsta adultă. În formele secundare prognosticul depinde de boala de bază, de obicei fiind grav.

Tratament

În realizarea tratamentului va fi antrenată şi conştientizată întreaga familie. De obicei în familie unul sau ambii părinţi au obezitate şi deci vor modifica obiceiurile şi/sau comportamen-

tul alimentar:
- se va pregăti un singur fel de mîncare şi se va exclude desertul care aduce un plus de calorii.
- masa va fi servită în aceeaşi încăpere şi la ore stabilite.
- nu se vor lăsa alimente la îndemîna copilului între prînzuri.
- copilul va mînca concomitent cu alţi membri din familie.
- alimentele vor fi tăiate în porţii mici, vor fi mestecate lent.
- nu se acordă supliment.
- se vor utiliza farfurii mici, pentru a nu se instala "sindromul de farfurie goală" constituind o presiune psihologică din partea familiei.
- nu se acordă sandwich hipercaloric la şcoală sau între prînzuri.
- familia va fi susţinută moral de către specialişti pentru tratamentul de durată, cu calcularea zilnică a raţiei alimentare şi cîntărirea zilnică a copilului. Copilul mare şi adolescentul îşi vor face singuri acest control.
- asigurarea saţietăţii se face cu alimente cu resturi celulozice abundente, consumul liber de apă sau lichide răcoritoare hipocalorice (zaharină).
- nu se fac restricţii de sare şi se supraveghează aportul de vitamine, minerale, aminoacizi şi acizi graşi.

Tratamentul obezităţii la sugar. Se particularizează prin obiectivul său care nu constă în reducerea greutăţii corporale, ci în încetinirea ratei creşterii ponderale în raport cu creşterea taliei.

Reducerea dietetică severă a aportului energetic la sugar poate avea efecte nefavorabile:
- poate reduce mărimea ţesuturilor neadipoase.
- poate depleţiona rezervele de energie implicate în reacţii la stress, în special infecţios.
- poate inhiba creşterea taliei.

In aceste condiţii este indicată corectarea excesului caloric al dietei şi revenirea la o dietă cu un aport caloric normal pentru a satisface necesarul de creştere: sub 6 luni 110 calorii/Kgc/zi şi între 6-12 luni 90 calorii/Kgc/zi.

Principii de alimentaţie raţională la sugar:
- ajustarea volumului de lapte la aportul normal (de obicei este excesiv) de 700 ml/zi şi completarea necesarului de lichide cu apă sau ceaiuri uşor îndulcite.
- reducerea aportului de făinoase.

- folosirea preparatelor semiecremate de lapte (tip Lacto) la sugarul mare, în caz de obezitate severă.

Tratamentul obezității la preșcolar și școlar.

La copilul sub vîrsta de 12 ani aportul caloric al regimului de restricție este de aproximativ 60 calorii/Kg de greutate ideală pentru vîrstă (deci nu se calculează după greutatea actuală!). Repartiția caloriilor în funcție de principiile nutritive este următoarea: 20% proteine, 40% din hidrocarbonate, 40% din lipide. Repartiția caloriilor pe prînzuri va fi aproximativ egală: 30% dimineața, 40% la prînz și 30% seara.

Tratamentul obezității la adolescent.

Regimul inițial va aduce un aport de 850 calorii/zi cu următoarea proveniență: 30% din proteine(62 gr. proteine), 30% din lipide (30 gr. lipide) și 40% din hidrocarbonate (76 gr. hidrocarbonate). Repartiția pe calorii este similară cu cea de la categoria anterioară de vîrstă.

După o perioadă inițială de cel puțin o lună se trece la un aport de 1.000 calorii/zi (practic același regim la care se adaugă o gustare la școală).

La toate grupele de vîrstă se urmărește de fapt reducerea aportului alimentar la limita inferioară tolerabilă și ridicarea cheltuielilor energetice la limita maximă posibilă. Perioadele dietetice de restricție calorică inițială la copil și adolescent impun condiții de spitalizare deoarece sînt posibile unele accidente ca și dezechilibre nutriționale severe cum ar fi: modificări psihice, bilanțuri azotate negative cu încetinirea creșterii taliei, hipoproteinemie, deces rapid și neașteptat cînd restricția calorică este exagerată. Regimul dietetic de durată după atingerea greutății dorite poate fi urmat la domiciliu ținîndu-se cont de următoarele principii: aport normal de proteine cu valoare biologică mare și repartizare echilibrată pe mese, consum fără restricții de legume și fructe cu conținut redus în hidrocarbonate (înlocuiesc prăjiturile și desertul), limitarea suplimentelor la masă și a alimentelor cu conținut caloric bogat. Pentru menținerea resultatelor se impune: sporirea activității fizice (constant și ritmic), cîntărirea zilnică, controlul prompt al dietei în cazul tendinței de a recîștiga în greutate.

Tratamentul obezității prin activitate fizică.

Este o măsură care tinde să echilibreze balanța energetică a individului obez și prin accentuarea cheltuielilor energetice. Tre-

bnie să se ţină cont de următoarele: exerciţiul fizic nu înlocuieşte restricţia calorică, trebuie practicat cu cooperarea copilului, zilnic, pe o perioadă îndelungată de timp; programul de exerciţii trebuie individualizat în funcţie de capacitatea individuală la efort pentru evitarea accidentelor cardio-vasculare şi mai ales pentru a nu accentua sentimentul de inferioritate generat de lipsa de performanţă de la începutul tratamentului.

Tratamentul psihologic.

Are un rol major mai ales la adolescenţii cu obezitate de durată. Medicul şi psihologul vor aplica un ajutor psihologic care constă în: încurajare, educaţie, stabilirea şi accentuarea motivaţiei individuale pentru reducerea excesului de greutate corporală.

Alte măsuri terapeutice.

- Tratamentul cu anorexigene sau hormoni este contraindicat sau inutil.

- Tratamentul chirurgical (şunt jejuno-ileal) este excepţional, indicat în sindrom Pickwich.

- Tratamentul complicaţiilor generate de regimul de slăbire: hipovitaminoze, hipoglicemie, ptoze viscerale, cetoze de foame (complicaţii generate de abaterile de la regim).

Exemplu de regim de aproximativ 1.200 calorii.

Aport de: 80-85 gr. proteine, 70-80 gr. glucide cu absorbţie lentă, 750-800 mg. sodiu.

Alimente indispensabile de consumat zilnic în cantitate controlabilă: carne slabă 250 gr. (sau echivalenţi), brînză nesărată 50 gr. (sau echivalenţi), iaurt sau lapte 400 ml., un ou, 600 gr. legume verzi, 20 ml. ulei de porumb sau 20 gr. unt, lămîie, fructe 250-300 gr., salată verde 200 gr., 1,5 l. apă minerală, sifon sau citronadă cu zaharină.

Repartiţia pe prînzuri:

- Mic dejun: cafea sau ceai fără zahăr, 50 gr. brînză, 200 ml. lapte (iaurt), un ou, la ora 10 un fruct.

- Prînz: supă sau borş din alimentele permise, 125 gr. carne, 300 gr. legume verzi, 100 gr. salată verde sau alte cruditaţi, 200 ml. iaurt, un fruct.

- Cina: la fel ca la prînz cu suprimarea iaurtului.

CONECTIVITE

LUPUSUL ERITEMATOS DISEMINAT (SISTEMIC)

Lupusul eritematos diseminat (LED) sau sistemic (LES) este o boală sistemică legată de o dereglare a formării diverşilor anticorpi,cei mai caracteristici fiind anticorpii anti-ADN.

Incidenţa este neevaluată, dar boala apare frecvent. In 20% cazuri afecţiunea debutează în copilărie, obişnuit după vîrsta de 8 ani. In toate grupele de vîrstă predomină fetele (8:1) exceptînd prepubertatea în care incidenţa pe sexe este aproape egală.

Patogenie

LES este o boală multisistemică asociată cu un număr de anomalii imunologice privind sinteza de autoanticorpi, hipergamaglobulinemie, anomalii Tsupresor (T-8), scăderea complementului seric şi creşterea complexelor imune circulante (CIC). Complexele imune par a avea un rol major în patogenia LES. Printre primele argumente aduse în acest sens se situiază imunfluorescenţa directă a depozitelor din leziunea glomerulară, în care s-a evidenţiat prezenţa de imunglobuline, complement şi ADN. In serul unui număr semnificativ de bolnavi s-a evidenţiat crioglobulinemie mixtă, crioprecipitatele conţinînd anticorpi specifici faţă de ADN ca şi faţă de ribonucleoproteină.

Prezenţa CIC în LES ar putea fi explicată prin perturbarea funcţională a sistemului reticulo-endotelial (SRE). S-a demonstrat clearence-ul încetinit al globulelor roşii autologe învelite în IgG, ceea ce sugerează scăderea funcţiei receptorilor Fc-IgG a sistemului reticulo-entotelial. Această prelungire a clearence-lui a fost proporţională cu creşterea nivelelor CIC şi starea de activitate a bolii. La aceiaşi bolnavi ameliorarea clinică s-a corelat semnificativ cu creşterea clearence-lui mediat de Fc şi scăderea nivelelor CIC. Uneori s-a demonstrat şi scăderea receptorilor C_3b de pe suprafaţa eritrocitelor fără să se poată stabili dacă aceasta a fost primară sau secundară bolii. Deci, amboele tipuri de receptori Fc IgG şi C_3b, responsabili de fagocitoza CIC, prezintă anomalii în LES.

Producerea de anticorpi patologici şi CIC cuplată cu insuficienţa supresiei este anomalia de bază, subiacentă, în LES.

Implicarea anticorpilor în patogenia bolii, este diferită în funcţie de specificitatea lor (exemplu: anticorpi faţă de antigenele de pe suprafaţa eritrocitului sau faţă de factori de coagulare).

Modificările imunologice, rezultate a unui complex de factori etiologici, cuprind hiperreactivitatea limfocitelor B, însoţită de anomalii multiple în imunoreglare.

CONECTIVITE

LUPUSUL ERITEMATOS DISEMINAT (SISTEMIC)

Lupusul eritematos diseminat (LED) sau sistemic (LES) este o boală sistemică legată de o dereglare a formării diverşilor anticorpi,cei mai caracteristici fiind anticorpii anti-ADN.

Incidenţa este neevaluată, dar boala apare frecvent. In 20% cazuri afecţiunea debutează în copilărie, obişnuit după vîrsta de 8 ani. In toate grupele de vîrstă predomină fetele (8:1) exceptînd prepubertatea în care incidenţa pe sexe este aproape egală.

Patogenie

LES este o boală multisistemică asociată cu un număr de anomalii imunologice privind sinteza de autoanticorpi, hipergamaglobulinemia, anomalii Tsupresmor (T-S), scăderea complementului seric şi creşterea complexelor imune circulante (CIC). Complexele imune par a avea un rol major în patogenia LES. Printre primele argumente aduse în acest sens se situiază imunfluorescenţa directă a depozitelor din leziunea glomerulară, în care s-a evidenţiat prezenţa de imunglobuline, complement şi ADN. In serul unui număr semnificativ de bolnavi s-a evidenţiat crioglobulinemie mixtă, crioprecipitatele conţinînd anticorpi specifici faţă de ADN ca şi faţă de ribonucleoproteină.

Prezenţa CIC în LES ar putea fi explicată prin perturbarea funcţională a sistemului reticulo-endotelial (SRE). S-a demonstrat clearence-ul încetinit al globulelor roşii autologe învelite în IgG, ceea ce sugerează scăderea funcţiei receptorilor Fc-IgG a sistemului reticulo-entotelial. Această prelungire a clearence-lui a fost proporţională cu creşterea nivelelor CIC şi starea de activitate a bolii. La aceiaşi bolnavi ameliorarea clinică s-a corelat semnificativ cu creşterea clearence-lui mediat de Fc şi scăderea nivelelor CIC. Uneori s-a demonstrat şi scăderea receptorilor C_3b de pe suprafaţa eritrocitelor fără să se poată stabili dacă aceasta a fost primară sau secundară bolii. Deci, amboele tipuri de receptori Fc IgG şi C_3b, responsabili de fagocitoza CIC, prezintă anomalii în LES.

Producerea de anticorpi patologici şi CIC cuplată cu insuficienţa supresiei este anomalia de bază, subiacentă, în LES.

Implicarea anticorpilor în patogenia bolii, este diferită în funcţie de specificitatea lor (exemplu: anticorpi faţă de antigenele de pe suprafaţa eritrocitului sau faţă de factori de coagulare).

Modificările imunologice, rezultate a unui complex de factori etiologici, cuprind hiperreactivitatea limfocitelor B, însoţită de anomalii multiple în imunoreglare.

De exemplu: LT helper (inductor) şi LT supresor (citotoxic) sînt diminuate în perioada de activitate a bolii şi prezintă numeroase anomalii funcţionale. Activitatea helper este crescută în timp ce abilitatea supresoare în scopul de a reduce sinteza de anticorpi anti-ADN, este scăzută. De asemenea este anormală citotoxicitatea directă şi cea mediată prin anticorpi. Abilitatea LT în a secreta interleukină-2 este redusă şi se sintetizează interferoni anormali.

Reţeaua umorală idiotip-antiidiotip, este perturbată prin insuficienţa mecanismelor supresoare faţă de producerea de anticorpi.

Manifestările clinice ale bolii sînt variabile în funcţie de repertuarul individualizat de subpopulaţii de anticorpi şi complexe imune circulante. In acest mod se explică lezarea anumitor organe, celule sau blocarea unor produşi celulari, totul depinzînd de abilitatea bolnavului de a-şi corecta aceste anomalii.

Incidenţa procentuală a autoanticorpilor depistati în LES şi corelarea lor cu clinica bolii:

-Ac antinucleari faţă de antigeni nucleari şi citoplasmatici, 95%, rol important în diagnostic

-Ac anti DNA faţă de ADN, 7o%, se asociază cu nefrita şi perioada de activitate a bolii

-Ac anti Sm faţă de proteina nucleară mică a ARN , 3o%, specifici LES

-Ac anti RNP, antigenul este o altă proteină ARN, 4o%, poate fi prezent şi în polimiozită, sclerodermie, boala mixtă a ţesutului conjunctiv. Riscul pentru nefrită este scăzut în LES dacă ei nu asociază şi Ac anti DNA.

-Ac anti Ro faţă de proteina Y_1-Y_5 din ARN, 3o%, se pot asocia cu sindrom Sjögren, LES cutanat subacut, deficit congenital al complementului, LES neonatal, bloc congenital de cord la sugar. Pot produce nefrită

-Ac anti La, antigenul este o fosfoproteină complexată cu transcriptaza 3 a ARN, 1o%, semnifică risc scăzut pentru nefrită în LES; se asociază cu sindrom Sjögren.

-Ac antihistone, 7o%, apar în LES medicamentos

Ac anticardiolipină, 5o%, risc pentru tromboze arteriale sau venoase, trombocitopenie, avort spontan

-Ac antieritrocit, 6o%, risc de hemoliză

-Ac antiplachetari, incidenţă necunoscută, se asociază cu trombocitopenie

-Ac antilimfocitari, 7o%, probabil asociaţi cu leucopenia şi funcţiile T anormale.

-Ac antineuronali, 6o%, corelaţi cu LES difuz al SNC

In patogenia LES au fost implicaţi factori genetici, de mediu şi factori hormonali.

Predispoziţia genetică este ilustrată de concordanţa semnificativă a tabloului clinic la monozigoţi faţă de dizigoţi, incidenţa familială a bolii şi faptul că la 6% din bolnavi s-au demonstrat deficienţe înnăscute ale componentelor complementului. Unele gene aparţinînd grupei HLA cl. 2 şi regiunilor III cresc riscul relativ pentru LES: DR-2, DR-3 şi alelele nule pentru C-4 cum ar fi: C-4 A.QO şi C-4 A.QOO. Combinaţiile acestor gene cresc riscul relativ. Se presupune că ar exista şi alte gene adiţionale ce ar conferi susceptibilitate.

Virusurile au fost suspectate ca agenţi etiologici, dar nu au fost dovediţi.

Fosfolipidele din peretele celular al bacteriilor enterice pot acţiona ca activatori policlonali ai celulelor B sau ca antigeni care induc anticorpi ce reacţionează încrucişat cu structuri din ADN.

La unii bolnavi expunerea la ultraviolete provoacă manifestări cutanate, probabil prin alterarea antigenicităţii ADN sau a compoziţiei joncţiunii dermo-epidermice.

Contribuţia hormonilor sexuali în patogenia bolii ţine de proprietatea estrogenilor şi a testosteronului de a scădea răspunsurile prin anticorpi. Bolnavii cu LES înregistrează un nivel crescut şi prelungit al transformărilor şi stimulărilor estrogenice.

Leziunile induse de complexele imune sînt constituite din depozite fibrinoide în arterele mici, arteriole, capilare. Aceste depozite sînt alcătuite din fibrină, gamaglobuline şi complement. Compoziţia fibrinoidului este incertă, nespecifică LES şi, obişnuit, însoţită de predominanţa reacţiei inflamatorii mononucleare.

Tablou clinic

LES în copilărie are o incidenţă de 2o% din cazuri. Fetele sînt mai expuse (8o%) în decada de vîrstă 9-15 ani. Simptomele bolii depind de organul implicat prin depozitarea complexelor imune circulante. Debutul poate fi fulminant, caracterizat prin afectarea bruscă şi simultană a diferitelor organe, alteori putînd fi insidios, anamneza permiţînd stabilirea primelor semne de boală cu luni sau ani înaintea debutului aparent. Cel mai adesea însă debutul este marcat de simptome articulare, cutanate şi generale.

Semnele articulare sînt fie artralgii difuze, fie artrite, în general simetrice şi atingînd mai ales articulaţiile mici, putînd determina chiar într-un procent mic (1o%) de formaţii persistente. Debutul articular poate evoca un reumatism articular acut sau o artrită cronică juvenilă.

Miozitele, tendinitele, necroza aseptică a capului femural pot să se asocieze artritelor. Miozitele, mai dureroase uneori decît în dermatomiozită, sînt fie inflamatorii, fie de origine iatrogenică. Uneori pot apare noduli subcutanaţi pe degete.

Semnele cutanate sînt reprezentate de eritemul facial cuprinzînd obrajii şi rădăcina nasului ("aripi de fluture"); este deseori ugor papulos sau chiar bulos şi susceptibil de a ulcera, putîndu-se extinde la pleoape, frunte, în general la zonele expuse la lumină şi în multe cazuri este accentuat de expunerea la soare.

Se pot asocia şi alte leziuni cutanate: pete roşii pe palme, tălpi, pulpele degetelor, coate, membre inferioare unde iau aspect de livedo. Uneori survine un sindrom Raynaud. Se pot observa şi ulceraţii bucale, alopecie, uneori erupţii purpurice sau noduroase. Biopsia cutanată arată în imunfluorescenţă depozite de gamaglobuline şi complement la joncţiunea dermo-epidermică.

Semnele generale se asociază mai mult sau mai puţin rapid cu cele precedente. Febra este în general crescută, neregulată (7o% din cazuri), însoţindu-se de VSH crescut, scădere ponderală importantă, astenie intensă care poate chiar să preceadă cu multe săptămîni celelalte semne. Splenomegalia, adenopatia pot apare cu o freevenţă de 5o%.

La aceste trei elemente majore se adaugă atingerea altor organe şi sisteme:

-simptome neurologice: crize convulsive, accidente vasculare cerebrale, leziuni oculare, polinevrite, coree, tulburări psihice, uneori greu de diferenţiat de reacţia secundară la corticoterapie (3o% cazuri), uneori pot apare numai modificări EEG (45% cazuri). Afectarea neurologică, în prezent, este a doua cauză de deces în LES.

-simptome cardiovasculare: suflu valvular, insuficienţă cardiacă, endocardita verucoasă Libman Sachs, rară în prezent, datorită introducerii corticoterapiei.

-atingeri seroase: pleurezie, pericardită, peritonită.

-atingeri pulmonare: infiltrate parenchimatoase.

-simptome digestive: crize dureroase abdominale.

-simptome renale (6o% din cazuri) au rol esenţial în prognostic; debut cu proteinurie, hematurie microscopică, cilindrurie, mai rar cu sindrom nefrotic. Evoluţia spre hipertensiune, hiperazotemie şi insuficienţă renală este un factor major de gravitate.

In absenţa atingerii renale, boala poate rămîne mult timp moderată, puţin evolutivă, în pusee separate, prin perioade stabile, pe care corticoterapia le poate prelungi, deşi accidente brugte (vasculare sau infecţioase) pot să întrerupă cursul. Existenţa unei nefropatii

(uneori decelată numai la debut prin biopsie renală) determină o evolu-
ţie fatală. Nu trebuie înlăturată posibilitatea neoplaziilor maligne
legate de deficitul imunitar.

Semne biologice

-Explorări hematologice: leucopenie, anemie hemolitică autoimună, une-
ori trombopenie asociată cu purpură, ca singurele manifestări precoce
chiar în absenţa altor implicaţii de organ; VSH accelerat; test Coombs
pozitiv într-un procent crescut de cazuri; hipergamaglobulinemie; se
observă deseori o tulburare a hemostazei cel mai frecvent legată de
prezenţa anticorpilor anti-protrombinază (anticoagulant circulant),
responsabilă de hemoragii, dar de asemenea latentă în multe cazuri
(examen sistematic).

-Explorări imunologice:

1.Detectarea anticorpilor anti-ADN (metoda Farr cu ADN marcat). A-
ceştia reprezintă elementul responsabil de leziuni lupice diseminate
şi au valoare diagnostică remarcabilă. Complexele ADN -anti ADN sînt
în particular responsabile de nefropatia lupică. Anticorpii anti ADN
nativi sînt într-adevăr specifici LED, anticorpii anti ADN denaturaţi
putînd fi întîlniţi în cursul artritei reumatoide, hepatitei cronice
active, conectivitelor mixte, sindrom Sjögren.

2.Detectarea anticorpilor anti-nucleari prin imunfluorescenţă este
al doilea semn; proba negativă elimină diagnosticul de LED; reacţia
pozitivă poate apare însă şi în alte afecţiuni. Aspectul "omogen" ar
fi mai semnificativ decît aspectul "pestriţ", care este mai des întîl-
nit în sclerodermie şi conectivitele mixte. Interesul pentru găsirea
celulelor LE (celule Hargraves) scade în faţa studiilor serologice
mai precise şi mai fidele; fenomenul LE reprezintă aglutinarea nucle-
ilor leucocitari prin factorul LE circulant (o gamaglobulină) şi fago-
citarea lor de către polimorfonucleare, determinînd incluziile carac-
teristice. Acest fenomen este relativ specific.

3.Scăderea complementului seric, martor al consumării mai ales a
componentelor C-3 şi C-4, este un alt semn biologic major.

-Explorări renale:

Biopsia renală poate evidenţia fie leziuni majore (glomerulită
segmentară şi focală, proliferativă sau extramembranoasă) fie lezi-
uni minore (depozite de gamaglobuline în imunfluorescenţă), utilă pen-
tru diagnosticul precoce şi prognostic. Biopsia renală se poate folo-
si chiar în absenţa semnelor de atingere renală, în prezenţa manifes-
tărilor sistemice severe sau a perturbărilor imunologice semnificati-
ve pentru stabilirea unui diagnostic de LED.

Numeroşi anticorpi circulanţi pot fi detectaţi în cursul bolii:

(uneori decelată numai la debut prin biopsie renală) determină o evoluţie fatală. Nu trebuie înlăturată posibilitatea neoplaziilor maligne legate de deficitul imunitar.

Semne biologice

-Explorări hematologice: leucopenie, anemie hemolitică autoimună, uneori trombopenie asociată cu purpură, ca singurele manifestări precoce chiar în absenţa altor implicaţii de organ; VSH accelerat; test Coombs pozitiv într-un procent crescut de cazuri; hipergamaglobulinemie; se observă deseori o tulburare a hemostazei cel mai frecvent legată de prezenţa anticorpilor anti-protrombinază (anticoagulant circulant), responsabilă de hemoragii, dar de asemenea latentă în multe cazuri (examen sistematic).

-Explorări imunologice:

1.Detectarea anticorpilor anti-ADN (metoda Farr cu ADN marcat). Aceştia reprezintă elementul responsabil de leziuni lupice diseminate şi au valoare diagnostică remarcabilă. Complexele ADN -anti ADN sînt în particular responsabile de nefropatia lupică. Anticorpii anti ADN nativi sînt într-adevăr specifici LED, anticorpii anti ADN denaturaţi putînd fi întîlniţi în cursul artritei reumatoide, hepatitei cronice active, conectivitelor mixte, sindrom Sjögren.

2.Detectarea anticorpilor anti-nucleari prin imunfluorescenţă este al doilea semn; proba negativă elimină diagnosticul de LED; reacţia pozitivă poate apare însă şi în alte afecţiuni. Aspectul "omogen" ar fi mai semnificativ decît aspectul "pestriţ", care este mai des întîlnit în sclerodermie şi conectivitele mixte. Interesul pentru găsirea celulelor LE (celule Hargraves) scade în faţa studiilor serologice mai precise şi mai fidele; fenomenul LE reprezintă aglutinarea nucleilor leucocitari prin factorul LE circulant (o gamaglobulină) şi fagocitarea lor de către polimorfonucleare, determinînd incluziile caracteristice. Acest fenomen este relativ specific.

3.Scăderea complementului seric, martor al consumării mai ales a componentelor C-3 şi C-4, este un alt semn biologic major.

-Explorări renale:

Biopsia renală poate evidenţia fie leziuni majore (glomerulită segmentară şi focală, proliferativă sau extramembranoasă) fie leziuni minore (depozite de gamaglobuline în imunfluorescenţă), utilă pentru diagnosticul precoce şi prognostic. Biopsia renală se poate folosi chiar în absenţa semnelor de atingere renală, în prezenţa manifestărilor sistemice severe sau a perturbărilor imunologice semnificative pentru stabilirea unui diagnostic de LED.

Numeroşi anticorpi circulanţi pot fi detectaţi în cursul bolii:

Ac anti-ADN, Ac anti-ribonucleoproteine, Ac anti-leucocite, Ac anti-trombocite (trombopenie), Ac anţi-eritrocitari (test Coombs pozitiv), Ac anti-tiroidieni, complexe imune circulante ADN-anti ADN, detectate fie prin prezenţa unei crioglobuline (IgM, IgG), fie prin diverse tehnici (precipitarea prin C-1q sau polietilen glicol) nespecifice, dar utile pentru urmărirea evoluţiei; factor reumatoid; anticorpi anti-fosfolipide antrenînd o reacţie Wassermann falsă pozitivă; titru crescut al anticorpilor anti-virali. Acest ansamblu demonstrează o dereglare profundă a imunităţii care se exprimă în termeni simplificaţi, printr-un defect parţial al imunităţii celulare şi o exagerare a imunităţii umorale, poate legată de o perturbare a controlului normal al LB de către LT.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul se pune pe leziunea cutanată (diagnostic diferenţial cu eritemul facial din dermatomiozită), atingerea articulară (diagnostic diferenţial cu poliartrită acută sau subacută), o febră prelungită cu scădere ponderală (evocînd, între altele, celelalte conectivite) uneori şi pe accidentele revelatoare (pleurezie, criză convulsivă, anemie hemolitică, purpură trombopenică, pericardită). Diagnosticul poate fi iniţial orientat spre o nefropatie subacută.

Diagnostic diferenţial

LES poate simula unele boli inflamatorii cum ar fi reumatismul articular acut, artrita cronică juvenilă şi infecţii virale. Pentru precizare se va face explorarea tuturor sistemelor funcţionale pentru a stabili cu acurateţe tabloul clinic. Implicarea rinichiului şi a sistemului nervos central este specifică în LES. Absenţa anticorpilor antinucleari exclude diagnosticul de LES (serurile comercializate în prezent au o mare specificitate şi rezultatele sînt reale).

Se impune un diagnostic diferenţial şi faţă de boala mixtă a ţesutului conjunctiv care este un sindrom caracterizat prin combinarea trăsăturilor clinice similare din LES, sclerodermie, polimiozită şi artrită cronică juvenilă şi pozitivarea într-un titru neobişnuit de crescut al anticorpilor circulanţi faţă de un antigen al ribonucleoproteinei nucleare (RNP).

Forme clinice

1.Lupusul discoid este o afecţiune cutanată care evocă prin topografia sa LES-ul, dar se distinge prin evoluţia sa cronică fără difuzare viscerală, deşi nu este exclusă apariţia manifestărilor sistemice.

2.Lupusul indus este un sindrom evocînd LES-ul şi survenind în urma administrării unor medicamente (procainamida, penicilamina, unele

anticonvulsivante, antibiotice- izoniazida, antihipertensive - hidralazina, antitircidiene). Se distinge prin absenţa anticorpilor antiADN nativi, absenţa atingerii renale şi regresiune la oprirea tratamentului cauzal.

3. Sindromul lupic neonatal tranzitoriu a fost semnalat la nou năascuţii mamelor cu LES.

Tratament

Majoritatea simptomelor din LES răspund rapid la corticoterapie după Hollister (1987) doza de Prednison poate fi de o,5- 1mg/kg/zi ca doză de atac, iar după alţi autori doze mari de Prednison, 1-2 mg/kg/zi, în perioada acută a bolii, în special în formele foarte acute, la majoritatea nefropatiilor, în atngerile neurologice şi hematologice majore; posologia trebuie redusă apoi, în funcţie de evoluţia semnelor clinice şi biologice. Un tratament de 2-3 luni cu doză mare este în general necesar înainte de a scădea progresiv în 2-3 luni pînă la o,3 - o,5 mg/kg/zi. Dacă tratamentul zilnic este în general mai eficace, o posologie discontinuă (la 2 zile) poate fi necesară pentru evitarea răsunetului asupra creşterii. Chiar dacă se obţine o remisiune completă clinică şi biologică (nivel normal C-3), este necesar un tratament de întreţinere pe o durată variabilă - 2 sau mai mulţi ani -, sub supraveghere biologică. Aceasta poate releva o recădere biologică ce precede reapariţia unor semne clinice şi care justifică reluarea corticoterapiei în doze mai mari (de 2-3 ori doza de întreţinere). Corticoizii locali pot fi utili în tratarea leziunilor cutanate.

In afara corticoterapiei, alte medicamente, propuse, nu s-au dovedit a fi foarte active: salicilaţi, antimalarice sau indometacin, care nu sînt indicate decît în formele cu predominanţa manifestărilor articulare fără atingeri sistemice profunde.

Imunosupresoarele sînt foarte active, dar riscul hematologic, gonadic şi oncogenic le fac utilizabile cu prudenţă în formele cu atingere renală, a căror gravitate justifică un risc terapeutic. Au fost folosite fie singure, fie în asociere cu corticoizii, fără ca a doua metodă să pară superioară primei.

O ex coala evoluează cu risc vital, nu răspunde la glucocorticoizi, sau [illegible] doze prea mari timp îndelungat de glucocorticoizi, se recomandă droguri citotoxice: Azathioprina 2-3 mg/kg/zi pe cale orală, [illegible], Ciclofosfamida 1-2 mg/kg/zi pe cale orală, dar sînt ineficiente la bolnavul cu convulsii. Tratamentul este necesar cîteva luni, urmînd scăderea dozelor şi trecerea la cura discontinuă.

S-au mai propus şi alte scheme de tratament: plasmafereza, iradi-

erile ganglionilor limfatici, Ciclosporina, tratament cu hormoni sexuali şi Gamavenin i.v.

In sindromul nefrotic lupic, se aplică tratament cu glucocorticoizi în doze crescute timp de 3-6 luni, în lipsă de răspuns, doza fiind readusă treptat în regim discontinuu trecîndu-se la terapia cunoscută a nefropatiilor din ultimul stadiu.

Bolnavii trebuie preveniţi asupra riscului expunerii excesive la soare şi utilitatea cremei izolante pentru protecţia totală. La unii subiecţi, diverse medicamente (Penicilina şi sulfamidele) potenţează efectele bolii şi trebuie evitate. Invers cu ceea ce se întîmplă în cazul LES-lui indus, Hidralazina şi Izoniazida nu sînt contraindicate.

Prognostic

Foarte important pentru prognostic este atingerea renală şi a sistemului nervos central, ca şi gradul atingerii. In absenţa atingerii renale, frecvenţa supravieţuirii pe termen lung este 80%. Existenţa atingerii renale este un factor agravant considerabil şi o terapie precoce şi activă scade severitatea. Cauza decesului este legată fie de terapia ce agravează nefropatia şi de accidentele infecţioase, fie de însăşi atingerea renală, responsabilă de insuficienţa renală severă şi de hipertensiune. Totuşi, în unele cazuri biopsiile efectuate au arătat posibilitatea ameliorării leziunilor histologice sub tratament. Boala are un curs natural, evoluează ciclic, dar perioadele de remisiune completă sîn rare.

DERMATOMIOZITA (DM)

Inflamaţia muşchilor striaţi (polimiozita), în general asociată la copil cu erupţiile cutanate (dermatomiozita) este considerată o boală imunologică legată de depozitarea complementului în muşchii scheletici şi în peretele vaselor.

Vasculita descrisă în dermatomiozita copilului are trăsături diferite faţă de a adultului. Arterele şi venele mici, sînt înglobate într-un exudat de polimorfonucleare, limfocite, plasmocite şi histiocite. Leziunea progresează cu proliferarea intimei şi formarea de tromboburi. Aceste modificări vasculare se găsesc în tegumente, muşchi, rinichi, retină şi tract gastro-intestinal; frecvent se instalează şi calcinoză postinflamatorie.

Studii recente implică o patogenie autoimună. In culturi de celule musculare fetale limfocitele bolnavilor se transformă blastic şi eliberează limfotoxine care distrug celulele musculare. Tehnicile de imunfluorescenţă au demonstrat existenţa imunoglobulinelor şi complementului cu distribuţie perivasculară. Antigenul nu a fost identificat.

A fost invocat rolul declanşant al unor infecţii virale, sugerat de prezenţa incluziunilor intranucleare sau intracitoplasmatice şi chiar a unor medicamente. S-a mai sugerat asocierea cu HLA-B8/DR3.

Expunerea la lumina soarelui se găseşte la originea erupţiilor de pe faţă şi de pe mîini.

Tablou clinic

Boala se întîlneşte mai frecvent în copilărie şi afectează fetiţele de două ori mai mult decît băieţii.

1.Atingerea musculară defineşte boala. Se traduce prin astenie musculară progresivă a muşchilor centurii pelvine şi scapulare, apoi a membrelor şi dureri de intensitate variabilă, uneori foarte violente. Mai poate să survină şi un aspect foarte acut însoţit de edem muscular şi facial, însă cel mai adesea debutul este lent, marcat de fatigabilitatea progresivă. La examinare, muşchii sînt dureroşi la presiune şi împăstaţi de o infiltraţie profundă. Tardiv se constată absenţa reflexelor tendinoase. Contracturile în flexie şi atrofierile musculare pot produce deformări reziduale importante. In muşchi şi tegumente se pot palpa zone de calcinoză.

2.Erupţiile cutanate sînt prezente la copil în majoritatea cazurilor. La faţă realizează un eritem şi edem (mai rar) roşu, violaceu, heliotrop, periorbitar "în ochelari", deseori însoţit şi de telangiectazii cu peteşii violacee pe pleoapa superioară. Aceste caractere o deosebesc de erupţia din lupus, deşi în DM poate apare uneori şi aspectul în "aripi de fluture". Concomitent cu erupţia facială există deseori pete roşii, puţin scuamoase şi uşor atrofice pe coate, faţa dorsală a antebraţelor, dosul mîinilor şi în jurul unghiilor, pe gît şi partea superioară a toracelui unde apar şi telangiectazii.

Poate exista un enantem bucal format din pete roşii şi albicioase. Uneori se observă un sindrom Raynaud. Anomaliile patului capilar ungheal indică un prognostic sever. Nici un rash asociat cu altă conectivită a copilului nu are aceste trăsături ale distribuţiei. Gravitatea rash-lui nu este proporţională cu gravitatea afectării musculare.

3.Alterarea stării generale este în proporţie variabilă, dar adesea importantă, cu febră mare, astenie, scădere ponderală.

4.Disfagia este legată fie de astenia musculaturii faringo-esofagiene, fie de prezenţa ulceraţiilor mucoase. Aceste ulceraţii pot fi prezente în diverse puncte ale tubului digestiv şi pot produce hematemeză, melenă, dureri abdominale, perforaţii intestinale, simptome care au fost semnalate înaintea introducerii corticoterapiei. Mai pot

A fost invocat rolul declanşant al unor infecţii virale, sugerat de prezenţa incluziunilor intranucleare sau intracitoplasmatice şi chiar a unor medicamente. S-a mai sugerat asocierea cu HLA-B8/DR3.

Expunerea la lumina soarelui se găseşte la originea erupţiilor de pe faţă şi de pe mîini.

Tablou clinic

Boala se întîlneşte mai frecvent în copilărie şi afectează fetiţele de două ori mai mult decît băieţii.

1.Atingerea musculară defineşte boala. Se traduce prin astenie musculară progresivă a muşchilor centurii pelvine şi scapulare, apoi a membrelor şi dureri de intensitate variabilă, uneori foarte violente. Mai poate să survină şi un aspect foarte acut însoţit de edem muscular şi facial, însă cel mai adesea debutul este lent, marcat de fatigabilitatea progresivă. La examinare, muşchii sînt dureroşi la presiune şi împăstaţi de o infiltraţie profundă. Tardiv se constată absenţa reflexelor tendinoase. Contracturile în flexie şi atrofierile musculare pot produce deformări reziduale importante. În muşchi şi tegumente se pot palpa zone de calcinoză.

2.Erupţiile cutanate sînt prezente la copil în majoritatea cazurilor. La faţă realizează un eritem şi edem (mai rar) roşu, violaceu, heliotrop, periorbitar "în ochelari", deseori însoţit şi de telangiectazii cu pateşii violacee pe pleoapa superioară. Aceste caractere o deosebesc de erupţia din lupus, deşi în DM poate apare uneori şi aspectul în "aripi de fluture". Concomitent cu erupţia facială există deseori pete roşii, puţin scuamoase şi uşor atrofice pe coate, faţa dorsală a antebraţelor, dosul mîinilor şi în jurul unghiilor, pe gît şi partea superioară a toracelui unde apar şi telangiectazii.

Poate exista un enantem bucal format din pete roşii şi albicioase. Uneori se observă un sindrom Raynaud. Anomaliile patului capilar ungheal indică un prognostic sever. Nici un rash asociat cu altă conectivită a copilului nu are aceste trăsături ale distribuţiei. Gravitatea rash-lui nu este proporţională cu gravitatea afectării musculare.

3.Alterarea stării generale este în proporţie variabilă, dar adesea importantă, cu febră mare, astenie, scădere ponderală.

4.Disfagia este legată fie de astenia musculaturii faringo-esofagiene, fie de prezenţa ulceraţiilor mucoase. Aceste ulceraţii pot fi prezente în diverse puncte ale tubului digestiv şi pot produce hematemeză, melenă, dureri abdominale, perforaţii intestinale, simptome care au fost semnalate înaintea introducerii corticoterapiei. Mai pot

exista artralgii, pleurezii, infiltrate pulmonare, miocardită, leziuni retiniene.

Variabilitatea grupelor de simptome ale bolii a făcut obiectul diferitelor clasificări: forma copilului corespunde tipului 4 Pearson.

Investigaţii paraclinice

Trei investigaţii concură la elaborarea diagnosticului pozitiv, alături de examenul clinic:

1.Dozarea enzimelor musculare:
-transaminaza glutamopiruvică (GPT), 2-16 UI;
-transaminaza glutamooxalacetică (GOT), 2-2o UI;
-lactatoxidoreductaza (LDH), 4o-16o U/l;
-creatinfosfokinaza (CPK) - creşterea titrului este dovada fidelă a existenţei şi evoluţiei bolii, din nefericire nespecifică.

2.Electromiograma evidenţiază o fibrilaţie spontană, potenţiale de acţiune polifazice, cu durată şi amplitudine scăzută la contracţia voluntară şi salve de potenţiale de acţiune, polifazice şi întrerupte la excitarea nervoasă, cu scăderea pragului de stimulare.

3.Biopsia musculară evidenţiază infiltrat inflamator cu aspect de degenerare parcelară a fibrei musculare, atrofie, regenerare, edem interstiţial şi proliferare de ţesut conjunctiv şi mai ales leziuni de angeită în peretele vaselor musculare foarte caracteristic în cazul copil. Este evident pozitivă numai în regiunile atinse, în tegumentul afectat epidermul fiind subţiat cu edem şi vasculită în derm. Vasculita gastro-intestinală poate produce ulceraţii şi infarctizări tardive. Sînt posibile uşoare leziuni glomerulare. In perioada acută caracterul dureros al bolii poate determina amînarea ultimelor două examene.

4.Urmărirea nivelului creatinuriei.

Gruparea mai mult sau mai puţin completă a următoarelor criterii apreciază gradul de certitudine al diagnosticului:
-deficitul muscular simetric predominant la centuri şi evoluţia de mai multe săptămîni;
-creşterea titrului seric al enzimelor musculare;
-semne electromiografice;
-semne cutanate caracteristice;
-leziuni de miozită la biopsie.

Diagnostic diferenţial

a)Formele acute se vor diferenţia de: sclerodermia acută [illegible] să; LES; ambele afecţiuni pot determina un sindrom Raynaud. [illegible] complica cu miozita. Mioglobinuria paroxistică trebuie luată [illegible] derare.

b)Formele lente pot evoca atingerea musculară din: sarcoidoză (pe care o va elimina biopsia), distrofia musculară progresivă (topografia leziunilor şi antecedentele familiale vor orienta diagnosticul), artrita cronică juvenilă, sclerodermia, polimiozitele complicate cu artralgii şi noduli tendinoşi, la oprirea corticoterapiei poate fi dificilă diferenţierea de o recădere postterapeutică a unei miopatii steroide.

Tratament

Baza tratamentului o reprezintă corticoterapia cu doză de atac 1-2 mg/kg/zi şi menţinerea dozei sau chiar creşterea ei pînă cînd enzimele musculare revin la normal. Ulterior se face scăderea progresivă la doza minimă eficace, pînă la schema 1:2 zile. Durata lungă a bolii obligă prelungirea tratamentului mai multe luni pînă la doi ani cu inconvenientele pe care le comportă: oprirea creşterii, demineralizare osoasă, accidente digestive, scăderea rezistenţei la infecţii, obezitate cushingoidă. Nivelul CPK este un ghid fidel în conducerea tratamentului. Formele corticorezistente pun în discuţie folosirea imunosupresivelor. Cel mai folosit este Methotrexatul, mai întîi pe cale intravenoasă (o,8 mg/kg/săptămînă), apoi pe cale orală (2-5 mg, 5 zile din 7), efectul maxim manifestîndu-se după aproximativ lo săptămîni de tratament. Inconvenientele acestui tratament sînt: toxicitatea hepatică şi hematopoetică, ca şi accidentele pulmonare, stomatita, purpura. Eficacitatea acestui tratament este uneori remarcabilă, dar tranzitorie. Au mai fost folosite Azathioprina, Ciclofosfamida şi serul antilimfocitar. Calcinoza poate necesita un regim carenţat de calciu, EDTA calcic şi eventual ablaţia chirurgicală a calcificărilor.

Cele mai mari precauţii trebuie luate în perioada lungă de imobilizare pentru a evita complicaţiile decubitusului, în special escarele, foarte redutabile pe un astfel de teren. După remisiunea fenomenelor dureroase trebuie întreprinsă kineziterapia pentru a uşura recuperarea musculară şi remedierea contracturilor. In formele refractare se poate utiliza gamaglobulina intravenos.

In timpul fazei acute, va fi supravegheată funcţia respiratorie şi alimentaţia. Dacă există tulburări de deglutiţie, dieta va conţine alimente moi şi lichide administrate sub observaţie. In leziunile palato-respiratorii grave, este necesară o supraveghere continuă, eventual aspiraţie naso-faringiană, uneori chiar intubaţie endotrahială şi respiraţie asistată sau traheostomie de urgenţă.

Prognostic

In lipsa tratamentului, mortalitatea atinge 4o%. Cauze frecvente:

Scanned with OKEN Scanner

interesarea palato-respiratorie, complicaţii gastro-intestinale (hemoragie, perforaţie, care apar cu doi ani înainte de debut). Boala poate deveni inactivă în cîţiva ani iar recăderile sînt foarte rare. Poate evolua silenţios mai mulţi ani la rînd lăsînd anomalii reziduale (contracturi şi deformări). Tratamentul precoce şi viguros cu corticoizi este însoţit de un prognostic bun.

SCLERODERMIA (SD)

Este o boală rară, de etiologie neprecizată. Afectează mai frecvent fetele şi poate debuta în oricare din perioadele copilăriei. Nu s-a demonstrat o predispoziţie familială.

Este o inflamaţie cronică, difuză a ţesutului conjunctiv care afectează tegumentul (descriere clasică) dar poate leza şi tubul digestiv, cordul, plămînul, rinichiul şi sinoviumul.

Se atribuie un rol important mecanismelor autoimune, dar nu trebuie neglijat rolul declanşant al unui antigen sau agent patogen extern.

Tablou clinic

1.Sclerodermia sistemică progresivă, debutează deseori printr-un sindrom Raynaud, uneori printr-o redoare articulară dureroasă, putînd simula o artrită cronică. Progresiv apare o cianoză şi o răcire permanentă a degetelor, apoi o subţiere şi îndurare a tegumentelor care îşi pierd supleţea, aderînd la planurile subjacente. In timp ce degetele se subţiază, unghiile se deformează şi uneori apar ulceraţii cutanate. Pot apare noduli calcificaţi sub piele, care eventual îşi evacuează conţinutul (sindromul Thibierge Weissenbach). Leziunile cutanate apar simetric şi includ mîna, piciorul, extremităţile distale, trunchiul, faţa. Uneori se însoţesc de sinovite sau tenosinovite.

2.Sclerodermia în plăci, se traduce prin zone diseminate de scleroză şi atrofie cutanată. Ţesutul cutanat afectat prezintă o creştere a grosimii şi densităţii colagenului dermic şi infiltrat cu celule mononucleare perivascular. Dispoziţia în benzi sclero-atrofice are o topografie radiculară uneori unilaterală. Semnele precoce ale bolii constau în uşoreritem şi edem al tegumentului sau aspect atrofic, asociat cu durere sau senzaţie de înţepătură. Pe măsura evoluţiei bolii leziunile cutanate devin violacee, indurate,cu marginile proeminente, palide. Leziunile cresc şi pot conflua, interesînd o extremitate întreagă sau o mare porţiune a corpului.

3.Sclerodermia generalizată, debutează printr-un edem difuz al feţei, umerilor, trunchiului, extremităţilor, însoţit de febră, stare de rău, dureri vagi. Este vorba de o infiltraţie dură a tegumentelor

fixate pe planul profund, cu pielea palidă sau presărată cu pete brune. Evoluţia se face fie spre agravare (contractură), ajungîndu-se la sclerodermia generalizată, fie spre o vindecare fără sechele, uneori după mai multe pusee.

Manifestări sistemice asociate leziunilor cutanate: atingerea osteo-articulară (condensări sau resorbţii osoase ale falangelor şi uneori o veritabilă poliartrită, evocînd ACJ), atingeri musculare (asemănătoare cu cele din DM, se distinge şi o formă mixtă de "sclerodermatomiozită"), atingeri viscerale: esofagiene (disfagie, tulburări ale peristaltismului esofagian la examenul radiologic), pulmonare (dispnee, tuse, fibroză interstiţială la radiografie, deficit ventilator la explorările funcţionale), cardiace (alterări EKG, tulburări de ritm, semne de leziune miocardică sau de pericardită, cord pulmonar), renale (insuficienţă renală, hipertensiune).

Investigaţii paraclinice

Boala poate fi pur cutanată fără să aibă nici un semn biologic, cu VSH normal. Alteori se poate găsi: creşterea VSH (6o%), factori reumatoid prezent (35%), creşterea gamaglobulinelor (25%), prezenţa anticorpilor antinucleari (3o-75%), prezenţa aşa numiţilor anticorpi "nucleolaţi" (în imunfluorescenţă) care ar fi specifici pentru boală, prezenţa anticorpilor anti-ADN (18%). Antigenii responsabili sînt încă necunoscuţi. A fost invocat rolul virusului Ebstein-Barr. Deşi există manifestări sistemice şi biologice importante, SD evoluează timp îndelungat, neinvalidant, afectînd mai puţin prognosticul vital în comparaţie cu alte colagenoze a căror evoluţie este mult mai redutabilă.

Diagnostic diferenţial

Diferenţierea are în vedere: dermatomiozita (dificultate posibilă de interpretare a unei forme edematoase), paniculita nesupurativă Weber Christian în cazul sclerozei în plăci, artrita cronică juvenilă.

Tratament

Nu există o terapie specifică. Au fost încercate fără un beneficiu clar scheme terapeutice ce au inclus: acid paraaminobenzoic (Paraminan), extras de soia şi avocado (Piasdedine), cloroquina (Nivaquine), penicilamina (Trolovol), salicilaţi, corticoizi, agenţi chelatori, dimetil-sulfoxid, iradieri.

Terapia sistemică cu corticoizi, D-penicilamina (5 mg/kg, 1-2 luni, apoi lo mg/kg) sau droguri antineoplazice poate fi încercată pentru formele severe sistemice.

S-au utilizat corticoizi locali pentru forma de SD în plăci. Deasemenea s-a utilizat în vederea evitării contracturii fizioterapia. Excizia plăgilor sclerozate de tegument nu opreşte procesul.

BOALA MIXTA A TESUTULUI CONJUNCTIV

Este un sindrom ce combină trăsăturile lupusului eritematos sistemic, artritei cronice juvenile, dermatomiozitei şi sclerodermiei.

Se caracterizează prin titruri serice crescute de anticorpi faţă de o ribonucleoproteină, aşa numita ENA şi anticorpi antinucleari "tigraţi".

Tablou clinic

Manifestările clinice sînt reprezentate de: poliartrită, modificări cutanate de tip sclerodermic, fenomen Raynaud, febră, leziuni cardiace (în special pericardită), rash sugestiv fie pentru lupus, fie pentru dermatomiozită, anomalii esofagiene, miozită, limfadenopatie, organomegalie, suferinţă pulmonară, trombocitopenie. La unii bolnavi pot apare leziuni renale, neurologice şi parotidiene.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul este elaborat pe baza recunoaşterii simptomelor clinice intricate, necesitînd şi demonstrarea prezenţei anticorpilor serici faţă de ribonucleoproteină şi anticorpilor antinucleari "tigraţi".

Tratament

Iniţial s-a considerat că sindromul are un prognostic mai bun decît lupusul eritematos sistemic şi că poate fi în mod real tratat cu corticosteroizi.

Totuşi, nu în toate cazurile corticoterapia a ameliorat simptomele, uneori, evoluţia fiind mai severă decît în lupusul eritematos.

Prognosticul bolii nu este încă cunoscut.

Relaţia acestui sindrom cu alte conectivite nu este clară.

Tratamentul propus constă din medicaţie simptomatică asociată cu corticoterapie, terapie fizică, acordîndu-se o atenţie deosebită funcţiei sistemului musculo-scheletic şi posibilelor complicaţii severe: nefrita.

ARTRITA CRONICA JUVENILA

Definiţie

Este o boală inflamatorie articulară cronică care evoluează peste trei luni, la care se pot asocia manifestări extraarticulare condiţionate de inflamaţia ţesutului conjuctiv.

Criteriile de definire cuprind şi debutul înainte de 16 ani, în absenţa unei etiologii demonstrabile şi în special excluderea unor afecţiuni reumatismale autonome :

- boli ale ţesutului conjuctiv (LED, dermatopolimiozita, sclerodermia, panarterita nodoasă, vasculite)
- artropatia psoriazică
- artropatia asociată enteropatiilor inflamatorii cronice
- artrita ca manifestare în H.C.A, cu virus B
- spondilita anchilopoetică.

Boala este rară la copil, aproximativ 6 % din toate artritele reumatoide, cu nivel de prevalenţă 5o la loo.ooo copii. Există o predominanţă feminină (2/1). Vîrsta de debut este variabilă, incidenţa maximă are două vîrfuri (5 ani şi pubertatea).

Etiologie

Ipotezele implicate în etiologia A.C.J. sînt :

1. Etiologia infecţioasă : - bacteriană (Gram pozitivi şi negativi)
   - virală (rubeola, hepatita, adenovirus, Ebstein - Barr, în special pe ideea unei infecţii virale lente)
   - parazitară,
2. Rolul microtraumatismelor la nivelul structurilor articulare trebuie reţinut ca un factor declangator al inflamaţiei cronice.
3. Caracterul genetic implică anomalii structurale ale colagenului sau substanţei fundamentale care cresc posibilitatea acţiunii enzimelor lizozomale.

Patogenie

Un factor declangator variabil iniţiază inflamaţia articulară (locală). Particularităţi imunologice ale organismului (cu diferenţe de răspuns imun individual) determină eliberarea de antigene tisulare cu manifestări autoimune şi perpetuarea inflamaţiei articulare.

Scanned with OKEN Scanner

Inflamaţie locală, lezarea structurilor, eliberare de Ag.

↓

Producerea locală de Atc. tip Ig G Transformare în Ag.

↓

Apariţia autoanticorpilor de tip Ig M (faţă de Imunglobulinele G modificate) = Factor reumatoid (F.R.)

↓

Formarea complexelor imune = Ig G modificate / F.R.

↓

Activarea inflamaţiei (faza exudativă) cu participarea sistemului kininelor şi complement

↓

Fagocitarea C.I. de către P.N.— FAGOCITE

↓

Eliberarea de enzime lizozomale (hidrolaze)

↓ Fosfataze acide colagenaze proteinaze	↓ Catepsina D	↓ Proteine cationice	↓ Pirogene Prostaglandine

↓

Autoîntreţinerea inflamaţiei cronice IMUNE

↓

Inflamaţie hipertrofică = PANUS

↓

Distrugerea cartilaginoasă, anchiloză fibroasă şi/sau osoasă

Clinica

Tabloul clinic polimorf cuprinde : semne articulare, semne de interesare sistemică şi modificări extraarticulare specifice.

I. Artrita se poate manifesta :

- monoarticular
- oligoarticular
- poliarticular

Caracterele generale ale manifestărilor articulare :

- artrită durabilă, activă minimum 3 luni ;
- interesările tipice sînt : carpiene, metacarpo-falangiene, coxo-femurală, temporomandibulară, sacro-iliacă; în oligo-artrită sînt tipic interesate genunchiul, cotul, tibio-tarsiana iar în poliartrite, articulaţiile mari şi mici dar foarte simetric.
- în formele sistemice poliartrita este exudativă.
- în formele poliarticulare este proliferativă, distructivă, cu evoluţie în pusee, ankilozantă.
- mono şi oligoartrita au toleranţă funcţională bună.
- caracterele inflamatorii sînt nete, durere vie la mobilizare, redoare matinală şi meteorosensibilitate.
- poziţiile antalgice sînt în flexie, în evoluţie apar poziţii vicioase, deformări, infirmităţi.
- se asociază rapid hipotonia şi hipotrofia musculară regională.
- cu toată tendinţa la autolimitare în timp (2- lo ani) este interferată creşterea, poate apare hipostatura sau nanismul.

II. Semnele de interesare sistemică

1. Febra este intermitentă, predomină vesperal, are valori înalte, este durabilă, se însoţeşte uneori de rash reumatoid. Febra poate devansa manifestările specifice, poate evolua paralel unei poliartrite febrile sau poate fi prelungită şi nejustificată în special în forma sistemică la copilul mic. La copilul mare apare în perioadele active ale bolii.

2. Rashul reumatoid este o erupţie maculară, roz - pal localizată pe trunchi, membre, fugace, nepruriginoasă, concomitentă cu accesul febril.

3. Poliadenopatia este nevoluminoasă, indoloră, mobilă, de consistenţă elastică; localizarea este în afara artritei.

4. Splenomegalia este moderată, moale, nedurerosă.

5. Anemia se relevă prin paloare marcată şi semne cardiace (suflu funcţional).

6. Atingeri seroase extraarticulare :

- Pericardita uscată sau umedă apare în puseele majore ale atingerii sistemice uneori concomitent cu atingerea pleurală şi se relevă clinic şi paraclinic (radiologic, EKG).

- Pleurezia este rară, unilaterală cu lichid serocitrin, Rivalta pozitiv dar cu glucoză scăzută; deşi conţine PN, culturile sînt sterile.

- Peritonita se asociază în 25% din formele sistemice, cu simptome clasice dar spontan şi rapid rezolutive.

7. Miocardita apare extrem de rar, are evoluţie rapid favorabilă sub cortizon. Se va afirma cu prudenţă prin existenţa a cel puţin două din criteriile Jordan.

8. Modificarea stării generale este dominată în formele sistemice, determină astenie, fatigabilitate, modificări comportamentale far în evoluţie se agravează prin hipotonie, caşexie, nanism (atenţie la inducerea medicamentoasă).

9. Vasculite sînt posibile dar rare. Mecanismul este titrul mare al F.R. care determină obliterarea arterială periferică, gangrenă, hemoragii digestive, infarctizare hepatică etc.

III. Manifestări inflamatorii extraarticulare

1. Atingerea oculară este caracteristică ACJ oligoarticulare. Este localizată de obicei la polul anterior (uveită, iridociclită, keratită în bandă sau cataractă) şi în evoluţie poate determina cecitate uni sau bilaterală.

Este cunoscută lipsa de concordanţă între intensitatea manifestărilor articulare şi leziunile oculare care impune examene oftalmologice periodice la lampa cu fantă.

Mai rar poate exista atingerea posterioară (retina).

Evoluţia este "ondulantă" cu reşute, atenţie la afirmarea vindecării (după minimum 3 ani).

2. Noduli reumatoizi sînt manifestări extrem de rare,

Semnele de laborator se pot aprecia prin cercetarea anomaliilor serice şi a celor locale (sinoviale).

1. Markerii procesului inflamator pot fi urmăriţi prin reactanţii de fază acută (VSH, fibrinogen, alfa 2 globuline, gamaglobuline, crescute) şi reactanţi cu latenţă medie (alfa - 1 - AT, orosomucoidul, CH_{50}, C_3) cu valori crescute. Se asociază o anemie hipocromă şi leucocitoză cu PN.

2. Modificări imunologice pentru relevarea fenomenelor

autoimune prin evidenţierea F.R. (Ig M anti Ig G) cu ajutorul reacţiilor de aglutinare. Ele sînt pozitive în 2o - 3o % din cazuri la copil (îndeosebi formele cu debut tardiv).

- testul Latex = titruri pozitive peste 1/4o
- testul Waaler-Rose = titruri pozitive peste 1/32.

3. Reacţii de imunitate celulară

- rozeta reumatoidă evidenţiază limfocitele T sensibilizate. Testul pozitiv (peste 6 %o) apare în 5o % din ACJ.

4. Modificările lichidului sinovial

- creşterea cantitativă (1oo - 2oo ml)
- creşteri proteice (albumine, globuline, imunoglobuline)
- scăderea glucozei şi a complementului (sub 25 U)
- celularitate bogată (P.N. 6o - 9o %)
- ragocite (P.N. transformate fagocitînd complexe imune, apar la contrastul de fază sugestiv, ragos = strugure)
- prezenţa F.R.
- culturile sînt sterile.

3. Biopsia de sinovială, rar utilizată, indică aspect proliferativ.

4. Modificări radiologice : predomină la mîini, rahis cervical, articulaţia temporo - mandibulară, coxofemurală, sacro-iliacă şi genunchi. Leziunile se instalează progresiv. Ele sînt reprezentate de :

- osteoporoză
- pensarea spaţiilor articulare
- eroziuni şi microgeode
- ankiloze
- calcificări extraarticulare
- fracturi, deformări
- tulburări de creştere şi maturaţie.

Diagnostic pozitiv

Se bazează pe coroborarea datelor clinice, biologice şi radiologice.

1. Criterii clinice (Lorentz)

- artrită evolutivă, chiar şi numai o articulaţie, cu durată minimă de 3 luni.
- interesarea unei a 2-a articulaţii după 3 luni
- interesarea simetrică a articulaţiilor mici ale mîinii

- artrita să prezinte caracter exudativ
- artrita uscată (dry artritis)
- tenosinovite, bursite
- atrofii musculare
- redoare articulară matinală
- leziuni oculare (iridociclită)
- noduli reumatoizi
- prezenţa semnelor clinice sistemice (în absenţa anticorpilor anti N)
- interesarea seroasă inflamatorie extraarticulară (în absenţa anticorpilor anti N).

Criterii biologice

- pozitivitatea testelor inflamatorii
- evidenţierea F.R. (Latex peste 1/4o, Waller Rose peste 1/32, rozeta reumatoidă peste 6%).
- modificările tipice ale lichidului articular (ragocite + complement scăzut, evidenţierea F.R., culturi sterile)
- evidenţierea fenomenului LE şi antigenelor HLA-B_{27}
- biopsia sinovială (hiperplazie, infiltrat limfoplasmocitar).

Forme clinice se conturează diferenţial :

- la debut
- în perioada de stare

A. Forme clinice la debut :

1. OLIGOARTRITA caracterizată prin interesarea a 1 - 4 articulaţii mari.

Debutul acut, dureros evoluează aproximativ trei ani, tot ca oligoartrită după care se stinge spontan sau devine poliartrită în primele 3 - 6 luni de evoluţie.

Debutul insidios, rămîne totdeauna oligoarticular, are prognostic funcţional bun sau deficit funcţional mic.

2. MONOARTRITA interesează o singură articulaţie.

Debutul acut cu fenomene sistemice asociate are caracteristic fie evoluţia unei monoartrite rapid rezolutive (în cîteva luni) fie evoluţia spre poliartrită în 3 - 6 luni.

Debutul insidios, nedureros rămîne mult timp monoartrită (2 - 1o - 12 ani) dar în timp are caracterul unei poliartrite tipice.

3. POLIARTRITA prezintă interesarea a cel puţin patru articulaţii. Evoluţia se diferenţiază în funcţie de existenţa fenomenelor sistemice asociate. In prezenţa lor evoluţie pe termen lung, este

grevată de sechele motorii articulare cu prognostic întunecat.

In absența semnelor sistemice, indiferent de debut zgomotos sau insidios, prognosticul este mai bun din punct de vedere funcțional.

B. Forme clinice în perioada de stare

Se pot aprecia și afirma după primele șase luni de evoluție și sînt următoarele :

1. Forme cu interesare sistemică
2. Forme poliarticulare, progresive (P.C.E.)
3. Forme monoarticulare și oligo(pauci)articulare

1. Forme cu interesare sistemică (boala Still) reprezintă 26 - 4o % din cazuri.

Modalitatea de debut este fie o poliartrită acută febrilă (mimează RAA) la care se asociază manifestări sistemice tipice, fie fără interesare articulară (5o % dintre ele), cu manifestări sistemice grave și dominante. Este clasicul sindrom Wissler - Fanconi cu prognostic bun sub tratament corect.

Semnele clinice sînt foarte variate în privința manifestărilor sistemice (cunoscute). Ele influențează starea generală și determină emacierea. Se intensifică în perioadele de activitate a bolii și se remit periodic.

Manifestările poliarticulare sînt bilaterale și simetrice. Clasic sînt interesate articulațiile radio-carpiene, interfalangiene cu tumefacții fuzimorfe rău delimitate, deget tipic " în supozitor". La nivelul genunchiului aspectul este de hidartrozâ bilaterală. In schimb mobilitatea articulară este puțin modificată limitîndu-se la durere cauzată de hiperextensie și hiperflexie. Evoluția leziunilor articulare este bună, cu handicap ușor.

Deci formele sistemice sînt dominate de afectarea generală, visceralizare, poliserozită, sindrom febril în prezența sau absența semnelor tipice articulare.

Semnele biologice cele mai relevante sînt :

VSH peste 5o - 1oo mm/h, leucocitozâ între 12.ooo - 8o.ooo/mm^3 cu neutrofilie și mielemie; este constantă anemia hipocromă prin deturnare (CTS scăzut), hiperplachetozâ.

Manifestările imunologice sînt evidente cu hipergamaglobulinemie, creșterea Ig G, A și inconstant M.

Serologia reumatoidă clasică este negativă

Semnele radiologice indică tumefacția părților moi, osteoporoză regională, apoziție periostală și distrugere a cartilagiului și osului subcondral.

Evoluţia formelor fără atingere articulară (Wissler - Fanconi) este bună cu dispariţia semnelor sistemice în cîteva luni.

Cazurile cu poliartrită la debut sînt urmate de dispariţia semnelor sistemice în maximum 6 luni. Pot surveni complicaţii : poliserosite, miocardite, amiloidoza.

2. Forme poliarticulare (forma progresivă, P.C.E.)

Apare în cadrul ACJ la un procentaj de 15 - 37 %.

Debutul se situează la vîrsta de preşcolar sau şcolar de maniera diversă :

- febril şi poliarticular, mimînd RAA
- debut poliarticular insidios
- debut exudativ monoarticular evoluînd spre PCE în 6 luni.

In perioada de stare domină artrita, ca o poliartrită difuză, cu orice localizare exceptînd coloana dorsolombară. Localizări particulare sînt : radio-carpiană, sacro-iliacă, temporo-mandibulară, coloana cervicală.

Clasificarea poliartritei se poate face pe criterii evolutive şi prognostice în :

- poliartrită cu atingere sistemică dureroasă sau nedureroasă din punct de vedere articular
- poliartrită de tip adult, întîlnită la copilul mare, fără semne generale, cu prinderea articulaţiilor mici, distale şi F.R-pozitiv.

Wedgwood (1980) le clasifică în :

2.1. - poliartrite cu F.R. negativ (90 %) care au evoluţie spre remisiune.

2.2. - poliartrite cu F.R. pozitiv (10 %) cu debut după 7 ani, cu noduli reumatoizi, afectare articulară severă, vasculite sistemice, evoluţie invalidantă.

Sindromul biologic relevă VSH moderat crescut, leucocitoză cu neutrofilie discretă, serologia reumatoidă clasică este pozitivă.

In evoluţie pot surveni complicaţii de tip infecţios. Atingerea oculară şi amiloidoza sînt rare (3 - 4 %) dar au prognostic rezervat.

3. Forme monoarticulare şi oligo(pauci)articulare

3.1. Formele monoarticulare predomină la fetiţe sub 12 ani, are debut acut sau insidios, artrita este localizată cu precădere la articulaţiile mari (genunchi 75 %), cu semne sistemice discrete iar biologic VSH uşor crescut. Testele reumatoide clasice sînt rar pozitive dar există anticorpi antinucleari (cu Ac.anti ADN absenţi).

Complicaţiile oculare se corelează cu prognosticul.

3.2. Formele pauciarticulare interesează 1 - 4 articulaţii Wedgwood descrie două tipuri :

- forma cu debut precoce
- forma cu debut tardiv.

Forma cu debut precoce debutează la 2 - 3 ani, cu prinderea articulaţiilor mari şi mici (≤ 4) fără visceralizare).

Radiologic nu sînt modificări articulare dar există tulburări de creştere şi dezvoltare osoasă.

Biologic, dacă serologia este negativă, factorii antinucleari sînt pozitivi. Lichidul articular este aseptic.

Evoluţia este dificil de schematizat şi este dominată de complicaţie oculară (2o %) cu prognostic vizual rezervat.

Evoluţia generală este în pusee, prognosticul funcţional este în relaţie cu numărul articulaţiilor şi severitatea simptomelor, corectitudinea terapiei.

Forma cu debut tardiv (juvenilă) debutează după 9 ani, este apanajul băieţilor, anamneza familială este pozitivă. Sînt interesaţi genunchii şi frecvent centura pelviná (articulaţia coxofemurală). F.R. şi AAN sînt negativi dar mulţi sînt purtători de antigen HLA - B27 şi sînt de fapt debutul infantil al spondilitei ankilopoetice ce se va constitui în decada 2 - 3 de viaţă.

Diagnosticul diferenţial

A. Formele monoarticulare la debut, se vor diferenţia de :

1. Artropatia traumatică prin anamneză şi examenul lichidului sinovial.

2. Artrita infecţioasă (TBC, septice nespecifice, toxice intrainfecţioase), prin anamneză, examen clinic, culturi bacteriene, semne de impregnare bacilară.

3. Osteocondrite : disecantă, boala Osgood - Shlatter, Leg - Calvé - Perthes, prin imagini radiologice caracteristice.

4. Artrita din conectivite : LES, PAN, sclerodermie, dermatomiozită, vasculite imune, prin aspectul clinic şi biologic definitoriu.

5. Osteoliza familială, cu debut în jurul vîrstei de 5 ani şi evoluţie lentă, progresivă, nedureroasă.

6. Hidartroza acută intermitentă prezentă la sexul feminin, evoluţie cu recidive tranzitorii.

B. Pauciartrita la debut se vor diferenţia de :

1. Artrite infecţioase din endocardita bacteriană subacută (hemocultură pozitivă), din sindromul Behçet (prezenţa incluziilor virale în lichidul sinovial).

2. Artrite din conectivite

3. Artropatii din boli dermatologice (psoriazis), deficite imune, boli intestinale inflamatorii cronice, sarcoidoză.

4. Artropatiile din neoplazii (leucemii, limfoame, neuroblast cu examen radiologic caracteristic.

5. Artropatii de alte cauze : prin supraîncărcare metabolică, policondrită recidivantă, artrita microcristalină etc.

C. Formele poliarticulare, se vor diferenţia de :

1. Poliartrite şi poliartralgii "reactive" din boli infecţioase : hepatite acute virale, parotidită, rubeolă, mononucleoză infecţioasă, bruceloză etc.

2. Poliartrite de conectivite.

3. Poliartrite de alte etiologii : boala serului (nefrită acută hematurică, edem, rach cutanat); reumatismul "poliadromic" (recidivează la intervale regulate, teste inflamatorii negative, fără febră).

D. Manifestări sistemice la debut se diferenţiază de febrele eruptive, septicemii, supuraţii profunde (abces hepatic, subfrenic) hemopatii maligne.

E. In stadiul avansat de evoluţie (PCE) se vor elimina sclerodermia difuză, rară la copil şi sindromul Crest de la adolescent (calcinoză, disfuncţie esofagiană, telangiectazii, sindrom Raynaud), reumatismul psoriazic avansat, sindroame de retracţie sistemică din sindromul Volkmann, contractura Dupuytren, camptodactilia (deformare în flexie fixată pe degetele mîinii).

Tratament

Principii generale

1. Tratamentul va fi individualizat după forma clinică, stadiul evolutiv, complicaţii şi gradul colaborării familiale.

2. Prima măsură este oprirea procesului inflamator prin antiinflamatorii nesteroidiene. Corticoterapia limitată numai formelor "ameninţătoate de viaţă" (sistemice) sau complicaţiilor oculare.

3. Măsurile fizice şi terapia funcţională (kineziterapie) constituie un element esenţial pentru ameliorarea circulaţiei, troficitatea cartilagiului şi musculaturii, evitarea ankilozelor şi flexiilor vicioase; se completează cu aplicarea atelelor nocturne (degete,

genunchi). Măsurile ortopedice se vor indica ulterior în evoluţie, după oprirea procesului inflamator.

4. Tratamentul focarelor infecţioase şi a infecţiilor intercurente.

5. Imunosupresivele vor fi limitate în formele sistemice, vasculite şi C.I.C.+.

6. Alimentaţia va fi echilibrată şi în plus adaptată terapiei (aport vitamino-calcic).

7. Evitarea imobilizării prelungite, adaptarea şcolară şi socială, rezolvarea conflictelor psihologice.

Mijloacele de recuperare motorie şi psihică vor implica o echipă pluridisciplinară.

8. Terapia medicamentoasă de bază este reprezentată de : AINS, corticoterapia, imunosupresivele, imunomodulatoarele, D penicilamina, sărurile de aur, medicaţie antialgică.

Indicaţii speciale

1. Formele cu manifestări sistemice (Still)

a) In cazurile ce prezintă complicaţii "ameninţătoare de viaţă" (poliserozitele şi endocardita) :

- corticoterapia generală cu Prednison 2 mg/kg/zi în 4 prize, după ameliorare se scade doza progresiv ;

- AINS se asociază în această fază : Aspirină dozată 6o - 9o mg/kg/zi în 4 - 6 prize sau Indometacin 1 - 3 mg/kg/zi în 2 - 3 prize, Brufen 2o mg/kg/zi în două prize, Benorilat de Na 2oo mg/kg pe zi, în 4 - 6 prize, tratamentul este cronic "ajustat" modificărilor clinico-biologice.

- drogurile citotoxice în situaţiile cortico-dependente sau intolerante, în "impas terapeutic" : Methotrexat pe cale orală 1o mg/m^2, timp de 1 an permite evitarea corticoterapiei.

b) Formele sistemice fără complicaţii notabile, cu pusee moderate :

- AINS de preferat Aspirina 13o mg/kg/zi sau Benorilat de Na 1oo - 2oo mg/kg/zi în 4 prize, Indometacin 3 - 5 mg/kg/zi în 2 prize; eşecul aspirinei se afirmă după 3 săptămîni.

- corticoterapia în extremis.

Cazurile care evoluează spre P.C.E. necesită terapie fizică de recuperare motorie.

2. Formele poliarticulare

- AINS initial Aspirina 6o mg - 8o mg/kg/zi în 4 prize, Benorilat sau Benoral 1oo - 2oo mg/kg/zi în 4 prize, Diclofenac 1 - 2 mg/kg/zi, Brufen 2o mg/kg/zi sau Indometacin 1 - 3 mg/kg/zi - 2 prize.

Se poate folosi administrarea ciclică, un singur AINS schimbat la 1o zile, prin rotaţie.

Salicinemia eficientă este 2o mg % ml. la 2 ore după prima priză matinală. Eşecul Aspirinei se afirmă după o terapie corectă timp de 3 săptămîni.

- medicaţia antalgică poate fi reprezentată de Glifanan 1o - 15 mg/kg/zi, în 4 prize, Acetaminofen 5 - 1o mg/zi şi se asociază la AINS ;

- pentru tratamentul patogenic de fond se poate indica fie D-penicillamina, oral, 1o mg/kg/zi (progresiv), timp de 6 luni - 1 an, fie sărurile de aur (crizoterapia) Allochrysine sau Tauredon în doză test 5 mg. i.m., apoi cîte 1 mg/kg/săptămînă (doza maximă pe administrare 5o mg.) timp de 2o - 24 săptămîni. Apoi, se spaţiază la o injecţie pe lună. Acestea implică supravegherea clinică (piele, mucoase) şi biologică (hematologică, renală, hepatică);

- reeducare funcţională ;

- măsurile de excepţie sînt corticoterapia în cure scurte sau medicaţia retard (Cortrosyn sau Synacthene i.m. o,5 - 2 mg/m^2/ doză de 2 - 3 ori pe săptămînă ;

- imunosupresoarele în formele maligne sau vasculite asociate. Se indică Leukeran o,2 mg/kg/zi atac şi o,1 mg/kg/zi întreţinere sau Imuran 2,5 mg/kg/zi, ciclosporina A;

- ca imunomodulator se poate încerca Decaris 2,5 mg/kg pe doză/zi, 3 zile/săptămînă, cure prelungite.

3. <u>Formele oligoarticulare</u>

- AINS (aspirină, brufen, diclofenac)
- tratament antalgic
- terapie fizică locală
- tratament local (cortizon)
- sinovectomie precoce + recuperare funcţională.

Tratamentul complicaţiilor oculare necesită :

- corticoterapie generală şi locală
- colire midriatice.

VASCULITELE IMUNE

In vasculite se încadrează un ansamblu de afecţiuni polimorfe, a căror suport anatomic constant este atingerea peretelui vascular însoţit de o reacţie inflamatorie perivasculară. Leziunile vasculare confirmă diagnosticul (prin studiu histologic).

Exudatul inflamator este foarte variat ca localizare, întindere şi intensitate, cu grade variabile de necroză, de la leziuni minime(în purpura Henoch-Schönlein) pînă la distrucţie totală a peretelui vascular (poliarterita nodoasă).

In anul 1986, Ch.W.Fink elaborează pentru vasculitele imune la copil următoarea clasificare:

1. Vasculite leucociteclastice (de hipersensibilitate)
   - purpura Henoch-Schönlein
   - alte angeite alergice(infecţii, boala Serului)
2. Poliarterite
   - poliarterita nodoasă
   - poliarterita infantilă(Kawasaky)
3. Vasculitele din bolile ţesutului conjunctiv
   - L.E.D. şi alte conectivite
   - artrita cronică juvenilă.
4. Angeite granulomatoase alergice
   - Sindrom Churg- Strauss(piele + pulmon)
   - granulomotoza Wegener(pulmon + rinichi)
   - granulomatoza limfoidă
5. Arterite cu celule gigante
   - arterita temporală craniană
   - boala Takayasu.

Formele cele mai frecvent întîlnite la copil sînt:
- vasculitele leucocitoclastice
- poliarteritele
- bolile ţesutului conjunctiv.

Imunopatologic sînt implicate următoarele fenomene:
- prezenţa complexelor imune circulante(C.I.C.)
- valori mari ale F.R. şi anticorpi A.N.
- creşterea globală, sau selectivă a imunoglobulinelor
- descreşterea complementului sau a unor fracţiuni ale sale
- modificări locale de inflamaţie imună Self-perpetuată.

Scanned with OKEN Scanner

Vasculite leucociteclastice

Etiopatogenie

Factori etiologici infacţioşi sau medicamentoşi determină leziuni ale vaselor mici (diametru sub 0,1 mm) situate în tegumente şi viscere în special în părţile distale ale extremităţilor. Manifestările cutanate, prin distribuţie şi aspect confirmă acest mecanism patogenic.

Anatomopatologie

Macroscopic organele afectate prezintă hiperemie şiedem cu localizări diverse (piele, articulaţii, tract gastro-intestinal, cord, plămîn, S.N.).

Microscopic, infiltratul imun vascular este mai accentuat în venulele post- capilare, iniţial există acumulări de polinucleare şi complexe imune iar ulterior leziuni de angeită imunologică cu necroză fibrinoidă a peretelui vascular.

Purpura Henoch-Schönlein

Este prototipul vasculitei leucociteclastice.

Frecvenţa este mare, cu repartiţie sezonieră(primăvara, toamna, iarna) . Incidenţa maximă este între 4 şi 7 ani.

Este o vasculită cu manifestări clinice specifice: cutanate, digestive şi articulare, asociate divers şi cu evoluţie în pusee. Diagnosticul este posibil pe semne clinice. Prognosticul pe termen lung este determinat de existenţa sau nu a atingerii renale.

Etiologia este plurifactorială. Se discută factori declanşatori infecţioşi bacterieni sau virali, agenţi toxici, medicamentoşi, vaccinări, înţepături de insecte, antigene alimentare diverse

Patogenie

Factorii genetici par puţin implicaţi în măsura în care pot condiţiona răspunsul imun după parcurgerea a două bariere esenţiale : respiratorie şi digestivă. Se formează C.I.C. a căror localizare va determina polimorfismul bolii. Este deci o boală a complexelor imune. Imunofluorescenţa a dovedit depozite de IgA, C_3 şi fibrină. Aceleasi depozite sînt şi în mezangiu , favorizate de existenţa unui deficit de C_2. IgA implicată în patogenie este IgA dimer(subclasa A_1 şi A_2). Prezenţa C.I. cu IgA este în relaţie directă cu activitatea bolii)

Semne clinice

1. Manifestările cutanate constituie semnul cel mai frecvent şi cunoscut dar se manifestă cu un mare polimorfism.

Tipul leziunii poate fi:

- purpuric, petesial, lenticular sau în placarde echimotice;
- macule rozate, papule, placarde urticariene;
- edeme localizate pe picioare, mîini, scrot.

Topografia leziunilor cutanate:

- predominant membre inferioare, pe fese, dispuse simetric;
- discret pe membrele superioare(coate şi feţele de extensie a antebraţului);
- rare pe trunchi
- de obicei „respectă" faţa.

Histologic sînt depozite perivasculare granuloase de IgA şi C_3 (75% în pielea lezată, 60% în pielea sănătoasă). Leziunile cutanate sînt declanşate de ortostatism.

2. Manifestările articulare:

- poliartralgii în 75% cazuri, care ating genunchii, şoldul, cotul.
- semne inflamatorii periarticulare rapid rezolutive.

3. Manifestări abdominale apar în 45% cazuri:

- dureri abdominale (20% simptom iniţial)
- hemoragie digestivă (în forme severe)
- diaree
- greţuri, vărsături.

4. Manifestările leziunii renale sînt diverse:

- hematurie izolată 22%
- hematurie + proteinurie 45%
- sindrom nefrotic
- sindrom nefritic

Biopsia renală relevă diverse situaţii:

- proliferare mezangială difuză
- glomerulonefrită proliferativă segmentală şi focală
- I.F. directă, depozite mezangiale şi perete arteriolar de IgA + C_3 şi Ig G.

5. Localizări rare sînt : cord, testiculi(orhită) SNC (sindrom Guillan-Barré)

Boala evoluează în pusee cu recidive în special pentru manifestările cutanate şi abdominale, care pot reapare pînă la 2 ani de la episodul iniţial.

Manifestările abdominale se remit: complicaţiile lor survin între 1-28 zile după debut. Pot fi medicale (enteropatia exudativă, sindrom de malabsorbţie) sau chirurgicale (invaginaţii, perforaţii, necroze, stenoze). Leziunile renale apar de obicei, de la primul puseu.

Prognosticul pe termen lung este legat de dezvoltarea unei glomerulonefrite progresive.

Leziunea renală poate fi minoră şi va avea o evoluţie bună în cîţiva ani, dar în 33 % cazuri se dezvoltă fie sindrom nefrotic, fie nefritic, cu I.R. în anii următori(<1% din bolnavi după unele statistici)

Biologic - Sindromul inflamator este moderat.

- Bolnavii prezintă leucocitoză cu polinucleoză
- VSH crescut pînă la 2o- 6o mm/h
- Numărul de trombocite este normal
- Coagularea este normală cu excepţia factorului XIII care scade la 5o% (cu valoare prognostică, scăderea anunţînd o complicaţie)
- IgA şi E pot fi crescute
- C.I.C. sînt la titru înalt - sînt prezente crioglobuline
- Complementul este normal
- Factorul antinuclear absent
- Anomaliile urinare conturează afectarea şi gradul funcţionalităţii renale.
- Biopsia renală reprezintă cel mai bun mijloc de diagnostic şi prognostic pentru bolnavii cu proteinurie importantă.

Forme evolutive şi prognostic

Evoluţia şi prognosticul sînt legate de atingerea funcţiei renale.

1. Purpură reumatoidă fără atingere renală iniţială
   - evoluţie prin pusee de cîteva zile, întretăiate de perioade de vindecare aparentă
   - evoluţie către vindecare în 1-2 săptămîni
   - recidive cutanate în 4o-5o% cazuri pe o perioadă de aproximativ 6 săptămîni.

Numărul puseelor este variabil(1- 6)

La fiecare puseu pot interveni complicaţii abdominale şi poate apare nefropatia.

In determinismul puseelor se incriminează :

- ridicarea din pat intempestivă
- alimente
- circumstanţe toxice sau infecţioase.

Este necesară o supraveghere prelungită pentru a depista manifestările renale tardive.

2. Nefropatia reumatoidă

Evoluţia acestei nefropatii se poate rezuma la 4-scheme :

a) Evoluţia regresivă către vindecare cu dispariţia hematuriei în 6 luni - 1 an (G.N. segmentară şi focală)

b) Persistenţa anomaliilor timp de mai mulţi ani, evoluînd secundar către vindecare fără sechele sau cu sechele minime (G.N. segmentară şi focală cu hipercelularitate)

c) Persistenţa anomaliilor se complică secundar cu insuficienţă renală de severitate variabilă, putînd antrena un deces tardiv (G.N. difuză)

d) Evoluţia severă către insuficienţă renală şi moarte în 1-2 ani , sau chiar 6 luni (G.N. difuză proliferativă endo şi extracapilară)

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul clinic al purpurei reumatoide nu pune în general probleme la copil, dacă bolnavul are triada clasică:

- purpură infiltrată
- semne articulare
- semne abdominale

Pot produce un sindrom similar:

- LES
- septicemii cu germeni gram negativi
- ricketsioze eruptive
- hepatita B
- mononucleoza infecţioasă

- In absenţa traidei clasice, diagnosticul diferenţial între purpură reumatoidă şi alte tipuri de vascularite de hipersensibilitate este dificil.

- Biopsia cutanată va stabili diagnosticul de PR:

a - vasculerită leucocitoclazică în histologia clasică

b - depozite imunofluorescente de IgA quasi constante, însoţite mai puţin frecvent de complement , IgG şi/ sau IgM, fibrină, properdină

Depozitele cutanate de IgA nu sînt patognomonice pentru PR şi pot fi găsite în diferite alte afecţiuni: dermatita herpetiformă,

dermatita cu IgA. Ele sînt frecvente în caz de atingere hepatică de origine alcoolică şi în nefropatia cu IgA (Boala Berger-aceeaşi boală).

Ele sînt ocazionale în pemfigoidul bulos, pemfigus, atingeri glomerulare cronice(altele decît nefroptia cu IgA). Se pare că acestea din urmă reprezintă o formă monosimptomatică de PR.

Tratament

Nu există tratament specific .

1. Repaus la pat timp de 3 săptămîni după debutul purpurei sau a fiecărui puseu. Poziţia declivă favorizează apariţia de noi pusee. Repetiţia pusecior creşte riscul atingerii renale.

2. Regim alimentar de excludere - în caz de alergen alimentar.

3. Tratament antiinfecţios :

- cura focarelor infecţioase ce au declanşat episodul initial
- antibioterapie adaptată pentru germenele responsabil

4. Antiinflamatorii • corticoterapie:

- este eficace în semnele extrarenale
- recomandată în tratamentul obstrucţiei intestinale ce complică boala, dar creşte riscul de ulceraţii şi de singerare a leziunilor preexistente ale mucoasei intestinale
- nu este eficace în leziunile renale grave
- se va rezerva exclusiv tratamentului precoce în formele severe de PR, în doză de 1 - 2 mg/kg/zi.
- dozele mari în cure prelungite prescrise dau efecte secundare

• Dapson - pare eficace asupra manifestărilor cutanate şi digestive ale PR în stadiile precoce neutrofilice, provocînd o diminuare a depozitelor perivasculare de C şi IgA

- interferă cu { calea alternă de sinteză a C / sinteza de Ag tip IgA

• Medicaţia citotoxică - e propusă în cazuri severe
- e indicată în leziuni renale(ciclofosfamida)

• Plasmafereza : are efect benefic asupra funcţiei renale în cazurile de atingere rapid progresivă. Actualmente este singura formă de tratament ce permite ameliorarea.

Dat fiind că numai schimburile plasmatice sînt capabile să elimine rapid complexele imune IgA patologice din circulaţie şi să împiedice noi trombeze vasculare cu infarctizare secundară, ele sînt tratamentul de ales al tuturor formelor severe de PR, oricare ar fi manifestările neurologice abdominale sau renale.

Sindromul Kawasaki
(sindromul adeno-cutaneo-mucos)

Sindromul Kawasaki a fost descris în anul 1967 în Japonia (în 1986-70.000 cazuri), în anul 1982 au fost descrise 112 cazuri şi în Franţa.

Leziunea fundamentală este vasculara cu proces autoimun, caracterizată prin depozite imunofluorescente de Ig M şi C_3 în leziunea cutanată.

Epidemiologie : boala este sporadică, fiind excepţional transmisă prin contact inter-uman direct.

Etiopatogenie : agentul cauzal al bolii este necunoscut, fiind puse în discuţie ipoteza infecţioasă, cea virală, precum şi diferiţi agenţi toxici (Hg) şi unele medicamente (tratamente cu Difenilhidantoină) intervine şi terenul genetic specific rasei (albi=HLA-A_2, $B_{w'4, 5}$)

Debutul bolii este sub vîrsta de 5 ani în 85-90% din cazuri.

Tabloul clinic cuprinde: sindrom infecţios, adenocutaneo-mucos şi vasculo-visceral.

1. Sindromul infecţios este evocat de :

- febră (38-40°C) - rebelă la antibiotice, neregulată, poate persista între 8-12 zile, pînă la 5 săptămîni;
- starea generală este rapid alterată (mialgii, artralgii, transpiraţii, prostraţie).

2. Sindromul adeno-cutaneo-mucos

- afectări ganglionare în 75-80% din cazurile cu S.K; care pot fi concomitente cu afectarea mucoasă sau mai precoce.

Adenopatia este localizată cervical unilateral, fiind însoţită uneori nu de torticolis. Ganglionii au diametrul de 1,55 cm., se reduc după defervescenţa termică şi dispar fără a supura.

- manifestări cutanate - care apar după prima săptămînă, sau mai precoce, fiind evocate de :

a) eritem marcat al palmelor şi plantelor (88 %)

b) edem dur al mîinilor şi picioarelor (77 %)

c) exantem (92 %) cu caracter nepruriginos, localizat pe feţele de extensie ale braţelor şi gambelor, mai rar pe trunchi.

d) eritem marginat nevezziculos, care se remite într-o săptămînă;

e) descuamarea apare în săptămîna 1-2-3- a după defervescenţa febrei (86-94 %); este particular debutul perianal, periunghial şi pe vîrfurile degetelor. cu extindere la palme şi plante. In evolutie, după 1-3

- atingerile mucoasei, prezente în prima săptămînă , sînt următoarele :

a) hiperemie conjunctivală bilaterală (88%) , care apare din primele zile, fiind caracterizată de o congestie oculară fără supurație și fără keratită, ce dispare în 15 zile;

b) cheilită (90% din cazuri) caracterizată prin buze uscate, roșii, fisurate, cu evoluție de 15 zile.

c) anomalii ale cavității buco- faringiene(glosită cu cheilită)

3. Sindromul locomotor, vascular și visceral se manifestă prin :

- dureri musculare ale membrelor
- artrite septice cu aspect inflamator poliarticular, cu vindecare fără sechele.
- tulburări digestive (33%) cu : diaree spre a 3-a zi de evoluție, disfuncție hepatică și pancreatică la 4 săptămîni de la debut.
- uretrită asimptomatică (13%)
- afectare neurologică, paralizii de facial, meningită aseptică, meningoencefalită.
- sindrom Reye, accidente vasculare cerebrale
- uveite, edem papilar
- afectare pulmonară
- afectări cardio-vasculare - în primele 7-10 zile - sînt obișnuit întîlnite și nu constituie complicații. Poate apare tahicardie sinusală cu asurziri de zgomote și galop(80%) precum și alterări discrete pe EKG (alungiri de PR și modificări nespecifice de ST și T) în 60% din cazuri.

Tunicile cardiace sînt afectate la sfîrșitul fazei acute (3-25 zile), după cum urmează :

- spre a 40-a zi revărsat pericardic (12,5%)
- afectare miocardică sau miopericardică(cardiomegalie, hipokinezie miocardică, ischemie miocardică)
- afectare coronariană (100%) care necesită următoarele elemente de diagnostic :

1. scorul Asai(pe febră, vîrstă, VSH, hemoglobină, leucocite, cardiomegalie, EKG anormal voltată, toate notate cu 2-1-0, peste 6 fiind risc de afectare)

2. durata febrei peste 14 zile (65%)

3. afectarea articulară precoce (apar anevrisme în 27% din cazuri)

- infarctul miocardic prin tromboză coronariană anevrismală
- afectări endocardice : insuficienţa mitrală şi insuficienţa aortică

Tablou biologic:

- leucocitoză cu polinucleară care este maximă în a 1o a zi şi se remite spre a 21-a zi.
- VSH crescut (95-1oo mm la o oră) care se normalizează în 2 săptămîni;
- fibrinogenul este crescut
- alfa-2 globulina este crescută
- Ig A,E,M , crescute
- hiperplachetoză (cca. 1 milion),2-3 săptămîni
- agregare plachetară crescută
- anemie inflamatorie
- C.I.C. crescute în 33% din cazuri
- complement total scăzut (C_3 şi C_4 în special)
- fibronectina plasmatică scăzută
- reducerea chimiotactismului leucocitar
- tulburări limfocitare, modificarea raportului Th / T_S
- aldolaza, transaminazele şi fosfocreatinkinaza crescute

Paraclinic :

- Examenul anatomopatologic al pielii arată: dilatarea buclelor intrapapilare cu fenestrare şi necroză a endoteliului precum şi edem al dermului cu infiltrat perivascular.
- Examenul anatomopatologic al ganglionilor relevă hiperplazia celulelor reticulare şi proliferat de celule endoteliale imunoblastice în jurul venulelor postcapilare.
- Cardiovascular se produc leziuni coronariene în 4 stadii:
  - stadiul I - din primele 9 zile, este cu perivascularită
  - stadiul II- în următoarele 25 de zile apare o panvascularită a trunchiurilor arteriale coronariene precum şi dilatări anevrismale
  - stadiul III- ocluzii coronariene în ziua 28-3o
  - stadiul IV - apare după 4o de zile, caracterizat de leziuni cicatriciale cu stenoze coronariene, fibroză miocardică, fibroelastoză endocardică.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe următoarele criterii clasice:

1. febră peste 5 zile (95%)
2. stare de prostraţie
3. mucoasă bucală afectată (9o%)

4, interesarea extremităţilor (88%)
5. exantem (92%)
6. adenopatie (75%)
7. alte criterii : vascularite, lupus, plachetoză.

Pentru diagnosticul pozitiv sînt necesare 5 din 6 criterii clasice.

Diagnosticul diferential cu : exantemul din scarlatină, şocul septic, eritemul polimorf, sindromul oculo-uretro-sinovial, boli virale, artrita reumatoidă şi alte vasculite.

Prognostic şi tratament

1. Imunoglobuline i.v. 4oo mg/kg/zi, 4-5 zile; au schimbat prognosticul prin prevenirea complicaţiilor cardiace.
2. Aspirină 8o mg/kg/zi în 4 prize , 8 - 1o săptămîni.
3. Antiagregante plachetare 1o mg/kg/zi- Dipiridamol 1-2 mg/kg/zi, cu rezultate mediocre .
4. Alte terapii indicate sînt exsanguinotransfuzia şi plasmaferеza. In accidentele cardiovasculare se face terapia insuficienţei cardiace şi a accidentelor coronariene. In caz de sechele se face un tratament trombolitic.

Evoluţia este favorabilă(cu dispariţia simptomelor în 8 săptămîni, în medie); mai rar se notează recidive şi evoluţie nefavorabilă cu deces (2%)

Tratamentul corect şi precoce schimbă prognosticul bolii.

DEFICITE IMUNE IN COPILARIE

Se defineşte ca deficit imunitar (D.I.) insuficienţa uneia sau mai multor funcţii imunologice care determină susceptibilitate crescută la infecţii, boli autoimune, alergie şi malignităţi.

Infecţiile apar prin compromiterea liniilor "de apărare" implicate în apărarea antiinfecţioasă :

- limfocitele T implicate în funcţiile de citotoxicitate, producţie de limfokine, activitate helper. Aceste funcţii sînt stimulate în apărarea faţă de bacterii, virusuri, paraziţi, fie direct intracelular, fie pentru activarea macrofagelor sau anticorpogeneza ulterioară (limfocit B).Deficitul global sau selectiv al acestor funcţii determină infecţii grave bacteriene, virale iar un tip particular de limfocit T are rol de protecţie a epiteliilor.

- limfocitele B sînt producătoare de anticorpi serici sau se implică local în apărarea epiteliilor prin Ig A. Producerea Ig G determină, prin receptori specifici fagocitoza germenilor extracelulări. Ig M are acelaşi rol în sectorul vascular.

- celulele fagocitare mobile (PN,monocit) sau fixe (macrofage) sînt implicate în fagocitare şi liză bacteriană prin colaborare cu fracţiuni ale complementului (C_3b sau complexul litic $C_5 - C_9$) în special pentru fracţiunea polizaharidică bacteriană,greu de fagocitat (meningite).

Autoimunitatea şi alergiile apar prin deficite funcţionale ale limfocitelor T, prin creşteri ale Ig E sau deficite selective,în producţia de Ig G şi A(boli autoimune) legate de disfuncţii limfocitare B.

Malignităţile sînt un marker al D.I. în special celulare, care se corelează cu apariţia frecventă de limfoame şi leucemii. Relaţie cauză - efect nu este însă complet elucidată. Astfel, sindromul ataxie - telangiectazie, care prezintă deficit limfocitar parţial T şi de izotipuri Ig (A,G_2) însoţite de aberaţii cromozomiale,are un risc major pentru cancer.

Semne clinice orientative

a) Cu mare valoare sugestivă pot fi :

- infecţie cronică şi/sau cu agenţi infecţioşi neobişnuiţi sau oportunişti ; repetarea infecţiilor grave,în afara sferei ORL.
- răspuns terapeutic absent sau incomplet al sindromului infecţios.

b) Simptome frecvente sînt :

- manifestări alergice cutanate sau candidoza recidivante.

- deficit de creştere
- diaree cronică
- pneumopatii trenante
- abcese cutanate sau osteomielită cronică

c) Semne asociate specifice şi cu antecedente familiale:
- ataxie telangiectazie
- tetanie hipocalcemică
- anomalii osoase şi nanism
- hemopatii
- endocrinopatii idiopatice.

Examene de laborator

a) Explorări ale imunităţii celulare in vivo şi in vitro sînt :
- radiografie toracică pentru timus
- I.D.R. la fitohemaglutininá, candidină, tuberculiná, anatoxină tetanică - pentru funcţia limfocitară T
- formula sanguină - limfocite T - Rozeta EAC (7o %)
- subpopulaţii limfocitare T - $CD_3(T_3)$, $CD_2(T_{11})$, CD_4, CD_8. N = T_4 - 46 %, T_8 - 25 %.
- proliferarea limfocitară (TTL) indusă prin lecitină sau Ac monoclonali - funcţia T(prin activare nespecifică)
- TTL indusă prin antigen - funcţia T prin activare specifică
- citotoxicitate T
- antigene HLA cl.I şi II

b) Explorări ale activităţii umorale sînt :
- dozarea imunoglobulinelor (Ig G, A, M, E, D)
- dozarea de izotipi Ig G ($G_{1,2,3,4}$)
- demonstrarea anticorpilor serici (allohemaglutinine şi după vaccinare)
- numărul limfocitelor B prin imunofluorescenţă Ig(membranare specifice).

c) Explorări ale imunităţii nespecifice (fagocitoză şi complement) :
- numărarea formulei sanguine (P.N.)
- chemoluminiscenţa (scădere în granulomatoza septică)
- reducerea NBT (nitrobleotetrazolium - 5 - 2o % N)
- teste de adeziune şi chimiotactism
- expresia proteinelor de adeziune
- complementul C_{H5o} şi fracţiunile sale (C_3 , C_4 , C_{1q})

d) Este posibil şi diagnosticul prenatal prin biopsie de celule trofoblastice după săptămînă zece de sarcină.

Studii histologice bioptice din măduva osoasă, ganglioni şi mucoasa rectală pot releva depleţia sau ponderea limfo-plasmocitară, arhitectura ganglionară, prezenţa Ig, în special Ig A.

Forme clinice şi clasificare

Principalele deficite imune pot fi : 1. Primitive
2. Secundare

1. Deficitele imune primare pot apare prin afectarea :
1.1. imunităţii celulare
1.2. imunităţii umorale
1.3. deficite mixte şi complexe
1.4. deficite ale fagocitozei şi sistemului complement

1.1. D.I. P. celulare sînt demonstrate în următoarele entităţi :

1.1.1. Aplazia timică şi paratiroidiană - sindrom Di George complet sau parţial
1.1.2. Hipoplazia timică şi tiroidiană - sindrom Hong - Good
1.1.3. Deficit de purin-nucleozid-fosfatază (PNP)
1.1.4. Sindrom Nezglof
1.1.5. Candidoza cutaneo-mucoasă cronică
1.1.6. Deficite izolate în subpopulaţii limfocitare T.

1.1.1. Sindromul Di George poate fi în formă completă (aplazie timică şi paratiroidiană) sau parţială (hipoplazie). Este o embriopatie, expresie a perturbării dezvoltării arcurilor 3 şi 4 branhiale. Etiologia este necunoscută, se discută alcoolismul matern, deficitul de zinc, deleţie a cromozomului 22.

Clinic, debutează prin tetanie hipocalcemică neonatală care apare în context malformativ (M.C.de cord, malformaţii faciale, incoordonare faringiană , agenezie de nerv facial) la care se asociază infecţii recurente şi severe, bacteriene, virotice, fungice cu consecinţe asupra statusului nutriţional.

Biologic sînt specifice scăderea limfocitelor T (sub 1200 pe mm^3) limfocitele T_4 sub 5 % (N = 50 - 70 %), hipersensibilitatea sînt întîrziată nulă, timusul nu se vizualizează radiologic, Ig serice normale.

Prognosticul este infaust prin infecţii şi M.C.C. Forma completă poate beneficia doar de grefă de timus fetal.

1.1.2. Sindromul Hong - Good are incidenţă rară. Este o hipoplazie timică şi tiroidiană datorată unei perturbări embriologice (arc branhial 2 şi 3)

Clinic întruneşte elementele deficitului imun celular şi hipotiroidism.

1.1.3. Deficitul în PNP apare prin deteriorarea metabolismului purinelor care sînt implicate în dezvoltarea limfocitelor.

Clinic, debutează după un an prin infecţii, cu D.I. celular, tulburări neuropsihice şi manifestări autoimune. Biologic are caracteristic în afara D.I. celular şi anemie megaloblastică, eritroblastopenie, hiperuricemie. Prognosticul este sever.

1.1.4. Sindromul Nezelof este o expresie a alterării I.C. congenitală sau dobîndită prin lipsa cooperării limfocit T - B.

1.1.5. Candidoza cutaneo-mucoasă cronică se caracterizează prin limitarea D.I. strict pentru Ag.fungice. Candidoza se localizează la nivelul tegumentelor, mucoaselor, fanerelor. Se pot asocia endocrinopatii şi boli autoimune.

Istoricul familial este pozitiv în 2o % din cazuri.

1.1.6. Deficite izolate în subpopulaţii T reprezintă un grup heterogen care poate avea transmitere ereditară. Subpopulaţiile T nu se diferenţiază, apar infecţii repetate. Tratamentul constă în administrarea de factori timici, imunomodulatoare, grefă de celule suşe.

1.2. D.I.P. umorale sînt :

1.2.1. Hipo sau agamaglobulinemia congenitală X-linkată (sindrom Bruton)

1.2.2. Hipogamaglobulinemia, cu expresie variabilă.

1.2.3. Hipogamaglobulinemia tranzitorie.

1.2.4. Deficitul selectiv în Ig A.

1.2.5. Deficitul selectiv în Ig M.

1.2.6. Deficitul Ig G şi A (Ig M normal sau crescut)

1.2.7. Deficitul de transcobalamină II

1.2.8. Susceptibilitatea la infecţia cu virusul Ebstein Barr.

1.2.1. Boala Bruton este o anomalie genetică, X-linkată, recesivă care determină o I.D. globală umorală prin deficit cantitativ de limfocite B care sînt deficiente maturativ; prevalenţa este de 1 /1oo.ooo. Diagnosticul este sugerat de sexul masculin la care, după vîrsta de 6 luni apar infecţii bacteriene severe, respiratorii, meningeene cu tentativă la generalizare. caracter distructiv,

secbelar (bronşiectazie) infecţii virotice şi cu protozoare. Coexistă alergii, accidente vaccinale (risc de poliomielită după vaccin viu, atenuat) apar boli autoimune, risc de LAL (5 %). Amigdalele sînt mici, rudimentare.

Biologic, hipogamaglobulinemie sub 200 mg%, numărul limfocitelor B scăzut, absenţa plasmocitelor medulare şi în lamina propria intestinală, centrii germinativi ganglionari săraci.

Tratamentul va fi energic, cu antibiotice în infecţii şi de substitutie cu gamaglobuline i.m. sau i.v.

1.2.2. Hipogamaglobulinemie cu expresie variabilă se datorează anomaliilor limfocitare B care se relevă tardiv, la 2 - 3 ani prin infecţii severe, adenosplenomegalie, boli autoimune,(sindrom lupic) amiloidoză, sarcoame asociate în 8 % cazuri, malabsorbtie cu tablou de anemie pseudobirmeriană.

Biologic, spectrul imunităţii umorale este variat : limfocite B normale dar cu imunoglobuline totale sub 300 mg%, Ig G sub 250 mg%, sau hipogamaglobulinemie disociată. Aceste variatii sugerează dezechilibre Ts/Th. Este afectată producţia de anticorpi.

Prognosticul la distanţă este bun.

1.2.3. Hipogamaglobulinemia tranzitorie este un deficit temporar în producerea de Ig, cu debut după 4 luni cînd se relevă insuficientă sinteză proprie. Deficitul se poate extinde pînă la 2 ani după care Ig devin normale pentru vîrstă. In acest interval însă Ig G sînt sub 250 mg% şi mai mici la prematuri, dismaturi.

Deoarece există susceptibilitate crescută la infecţii este necesar tratament substitutiv cu gamaglobuline. Prognosticul este bun.

1.2.4. Deficitul selectiv în Ig A este cel mai frecvent deficit imun, cu o incidenţă de 1/400, transmis autosomal dominant sau recesiv, asociat uneori cu o deleţie a cromozomului 18.

Clinic apar manifestări alergice, infecţii sino-pulmonare şi digestive, boli autoimune.

Biologic sînt scăzute Ig A serice (sub 5 mg%) şi cele secretorii, uneori nivele mai mici de Ig G_2 şi Ig G_4.

Tratamentul este substitutiv, prognostic bun.

1.2.5. Deficitul selectiv în Ig M are frecvenţa mică 0,1 %, se transmite X-linkat. Clinic determină un tablou similar postsplenectomie cu infecţii pneumococice. Ig M sînt sub 5 mg%.

1.2.6. Deficit selectiv Ig G şi A(disgamaglobulinemia tip I) este o anomalie ereditară transmisă X-linkat la care în afara D.I. se adaugă tulburări hematologice pe liniile eritroidă,

granulocitară, trombocitară. Este tranzitorie, se corectează în timp.

1.2.7. Deficitul de transcobalaminǎ implică apariţia deficitului în factori antimegaloblastici dar şi trombocitopenie, neutropenie, care agravează şi mai mult tabloul clinic al hipogamaglobulinemiei.

Este responsivă la tratamentul cu vitamina B_{12}.

1.3. D.I.P. mixte şi complexe

1.3.1. D.I.mixt combinat sever (S.C.I.D.) are 2 forme de transmisie : autosomal recesivă şi X-linkată. Cuprinde mai multe entităţi cu particularităţi clinice şi patogenice :

- Agamaglobulipemie limfopenică de tip elveţian se caracterizează prin diminuarea, pînă la dispariţie a efectorilor imuni umorali şi celulari. Limfocitele T sînt scăzute, limfocitele B, deşi normale numeric, nu se diferenţiază în plasmocite, gamaglobulinele sînt absente. Debutul este precoce, chiar neonatal cu infecţii severe, supravieţuirea este de cel mult 2 ani. Tratament posibil este grefă de celule hepatice sau timus fetal.

- Deficitul de adenozin desaminază - este o anomalie ereditară, de cauză enzimatică ce determină absenţa ADN, acumularea metaboliţilor toxici pentru limfocit T. Funcţia imunitară este compromisă, apar infecţii recurente, malnutriţie, anomalii scheletice şi manifestări neurologice. Limfopenia este severă, bolnavii supravieţuiesc în mediu steril. Grefele de celule suşe pot schimba prognosticul bolii.

- Disgenezia reticulară (Vaal) este rară şi are o anomalie severă a limfocitelor T, B, dar şi a elementelor granulocitare (neutropenie).

La infecţiile severe se asociază hemoragii greu de stăpînit. Supravieţuirile sînt limitate.

- D.I.M. sever cu reticuloendoteliază are tabloul clinic şi histologic al histiocitozei X de care se distinge prin D.I.sever.

1.3.2. D.I.primare complexe- realizează tablouri clinice particulare. Cele mai cunoscute sînt :

- Sindromul limfocitelor goale se transmite autosomal recesiv şi constă în lipsa exprimării antigenelor de suprafaţă HLA clasa I şi II, esenţială în procesul imun.

Clinic determină infecţii bacteriene şi virale severe prin lipsa eficacităţii citotoxicităţii şi anticorpogenezei. Deficitul poate fi selectiv (cl.I, cl.II sau ambele). Tratamentul se face cu interferon, imunoglobuline, celule suşe grefate.

- D.I. combinat sever cu omegaseriocitoza asociază şi hemo-

ragii grave prin trombocitopenie centrală, amegacariocitară.

- D.I. cu nanism şi membre scurte este un D.I. complex umoral şi celular cu aspect somatic sugestiv : de hipocondroplazie, uneori megacolon congenital şi neutropenie.

- Sindromul Wiscott - Aldrich este o afecţiune transmisă recesiv X-linkat, determină deficit parţial funcţional B şi T, cu deprecierea progresivă a imunităţii mediate celular.

Clinic poate fi sugestivă asocierea : hemoragii, eczema, infecţii recurente prin trombocitopenie, scăderea Ig M (A şi E sînt crescute). Se pot asocia alergii, autoimunitate, neoplazii. Tratamentul este puţin eficient (transfuzii şi antibiotice). Alternativa splenectomiei sau grefa medulară este mai încurajatoare.

- Sindromul ataxie - telangiectazie (sindrom Louis - Bar) este D.I. transmis - autosomal - recesiv cu deteriorarea progresivă a capacităţii de formare a Ig şi răspuns limfocitar la antigene. Simptomele se instalează progresiv : ataxie cerebeloasă, telangiectazii oculo-cutanate şi apoi (uneori în decada a doua, infecţii recurente, boli autoimune, neoplazii). Biologic Ig A şi E sînt scăzute, ca şi limfocitele T. Tratamentul este simptomatic şi implant de timus sau grefă medulară.

1.4. Deficite ale fagocitozei, bactericidiei şi complementului

In afara neutropeniei însăşi, există şi deficite funcţionale fagocitare sau bactericide ale P.N., monocitelor şi macrofagelor :

1.4.1. Deficite ale endocitozei sau bactericidiei

- Granulomatoza septică cronică X-linkată, apare la băieţi, în primele 2 luni de viaţă, cu infecţii stafilococice severe. N.B.T.-ul şi chemoluminiscenţa sînt scăzute.

- Granulomatoza septică cronică autosomală (sindrom Job) are acelaşi tablou dar apare şi la fete.

- Deficitul în G-PD = anemie hemolitică + infecţii.

Alte entităţi asemănătoare sînt :

- Absenţa citocromului b

- Deficitul în mieloperoxidază

- Deficitul în G.P. - 150 (glicoproteină membranară)

1.4.2. Deficite ale mobilităţii sau aderenţei fagocitare

- Sindromul Chediak - Higashi este transmis autosomal recesiv ; bolnavii au : infecţii cutanate adeno-hepatosplenomegalie,

albinism oculo-cutanat. Fagocitele conţin lizozomi giganţi, activitatea NK este redusă. Tratament imunosupresiv, antibiotice, vitamine.

Alte entităţi sînt :

- Disfuncţia actinei
- Sindromul Shwachman (insuficienţa pancreatică, anomalii osoase, infecţii)
- Deficit în molecule de adeziune leucocitară
- Sindromul hiper Ig E (Buckley)

1.4.3. Deficite primitive ale complementului

După deficitul cauzal se produc :

- infecţii repetitive (C_3, C_{3b}, C_2)
- infecţii cu Neisseria ($C_{5,6,7,8}$)
- edem angioneurotic (C_1 inhibitor).

2. Deficite imune secundare

Reprezintă 85 % din deficitele imune. După mecanismul de producere se clasifică în :

2.1. Insuficienţa producţiei de efectori ai imunităţii specifice :

- prematuritate
- malnutriţie protein-calorică
- medicaţie citostatică şi imunosupresivă
- infecţii virale acute (varicelă, mononucleoză, CMV).

2.2. Pierderi excesive proteice :

- renale (sindrom nefrotic)
- intestinale (enteropatia exudativă, limfangiectazia)
- cutanate (arsuri, dermatită Leiner).

2.3. Alte mecanisme

- SIDA
- fetopatii
- sindrom Down şi alte trisomii
- splenectomii, timectomii
- sindroame limfo-proliferative şi neoplazii
- sideropenii
- infecţii cronice
- rahitism cronic
- insuficienţa renală
- diabet.

Malnutriţia protein-calorică

Malnutriţia, în special proteică, este cel mai frecvent deficit imunitar secundar prin carenţă.

Deficitul se manifestă în special pe limfocitul T, prin răspuns la antigene, producţie de limfokine inadecvată. Se constată şi o reducere a bactericidiei prin defecte importante de opsonizare.

Imunoglobulinele serice sînt normale sau crescute dar complementul este scăzut (excepţie făcînd C_4).

Există deficit de zinc şi de proteine transportoare(binding).

Clinic se manifestă prin infecţii frecvente şi grave care întreţin M.P. şi intensifică deficitul imun. Chiar după recuperarea ponderală, carenţele imune persistă în cazul M.P. instalate precoce. Tratamentul recuperator implică şi tratamentul susţinut al infecţiei.

Infecţia cu HIV

HIV_1 şi $_2$ sînt retrovirusuri cu tropism specific pentru limfocitele T_4 şi macrofage. Este singura infecţie virală care produce la om un deficit imun cronic.

Virusul este citopatic, pătrunde în limfocitul T_4 prin receptori moleculari, produce un răspuns imun specific cu depleţie numerică şi disfuncţia limfocitelor. Mulţi ani virusul poate persista în organism în fază nereplicativă.

Modificările imune se instalează progresiv astfel :

- hipergamaglobulinemie policlonală
- diminuarea numerică a limfocitelor T_4
- deficit funcţional T_4
- deficit limfocite B.

La copil, infecţia se produce prin produse biologice (transfuzii sanguine), seringă, alt instrumentar, termometre contaminate.

Transmisia materno - fetală este urmată de infecţie la 5o % din nou născuţi, restul vor pierde stigmatele serologice ale infecţiei.

Diagnosticul infecţiei HIV are la bază evidenţierea anticorpilor serici anti HIV_1 şi $_2$ prin teste ELISA şi Western - blot.

In primele 6 - 14 luni de viaţă serologia pozitivă este greu de interpretat ca fiind infecţie la copil, ea fiind determinată de trecerea barierei placentare a anticorpilor materni.

In această perioadă este esenţial să fie evidenţiat virusul, prin culturi de limfocite sau dovedirea activităţii reverstranscriptazei virale sau identificarea genomului viral (prin reacţia polimerazei în lanţ, PCR).

Clasificarea infecţiei cu HIV

După clasificarea C.D.C. Atlanta (Georgia) există patru grupe (I - IV) după prezenţa sau absenţa unor semne şi sindroame.

Grupa I - infecţia iniţială. Pot fi încadraţi bolnavii cu seroconversie cu şi fără simptome.

Grupa II - infecţia asimptomatică cronică :
- absenţa semnelor biologice
- unele semne biologice prezente sau
- bilanţ biologic necunoscut (nepracticat)

Grupa III - limfoadenopatia generalizată persistentă
- limfoadenopatie ± semne biologice

Grupa IV - aspecte diverse (alte boli)
- subgrupa IV- A : (boală generală)
  - febră prelungită
  - slăbire fizică peste 10 %
  - diaree cronică.
- subgrupa IV- B : (boala neurologică)
  - demenţa
  - meningită
  - neuropatii senzoriale
  - polineuropatie
- subgrupa IV-C : (cancer secundar)
  - sarcom Kaposi
  - LMNH
  - limfom cerebral.
- subgrupa IV- D : (boli infecţioase secundare)
  - pneumonie cu pneumocystis carinii
  - criptosporidioză
  - toxoplasmoză
  - candidoze
  - infecţii virale cronice
  - tuberculoză, etc.
- subgrupă IV - a: (alte patologii)
  - manifestări autoimune
  - pneumonie interstiţială limfoidă cronică.

- stadiu clinic

Simptomatologia este foarte polimorfă , în funcţie în special de stadiul evolutiv. Manifestările cele mai tipice ţin de limfoproliferare, infecţii cu germeni oportunişti (respiratorii şi digestive), manifestări neurologice, hematologice, malignităţi.

Este suspectat orice copil cu serologie pozitivă şi care nu prezintă altă cauză de deficit imun celular şi dezvoltă infecţii oportuniste cu pneumocystis carinii, criptosporidium, toxoplasmoză, micoze, infecţii virale etc.

Sînt semnificative de asemenea, hiperplazia limfoidă pulmonară, hipertrofia glandelor salivare, retardul psiho - motor, adeno-hepato - splenomegalia, parotidita cronică.

La copil se conturează trei forme :

1. <u>forma latentă</u>, similară cu a adultului (gr.I) care este total asimptomatică. Poate dura trei ani, evoluînd spre alte forme.

2. <u>forma majoră</u> este caracterizată prin adenopatii neexplicate, eruptii cutanate, tuse rebelă, manifestări hematologice (citopenii), hepato-splenomegalie.

3. <u>forma majoră</u> (SIDA) reprezentată cu incidență mai mare la copil proporțional cu adultul (3 - 7 %). Are manifestări diverse care pot contura următoarele sindroame :

- Sindrom <u>infecțios general</u> manifestat prin febră, infecții, alterarea stării generale, apatie, denutriție, tulburări trofice, celulite .
- Sindrom <u>hemoragipar</u> cutanat, eruptii, purpure
- Sindrom <u>respirator</u> reprezentat edificator de pneumonia cu pneumocystis carinii și hiperplazia limfoidă pulmonară
- <u>Sindrom digestiv</u> : candidoză și afte bucale, hepatomegalie, diaree trenantă cu pneumatoză chistică
- Sindrom <u>neuro - psihic</u> : microcefalie, retard neuro - psihic, meningită aseptică
- Sindrom <u>mono - nucleozic</u>
- Sindrom <u>tumoral</u> Kaposi (limfom cu celule B)
- Sindrom <u>renal</u>
- Sindrom <u>ocular</u> (corioretinită)

<u>Biologic</u>

Valoare diagnostică are evidentierea Ato anti HIV $_1$ și $_2$ și Ag viral p$_{24}$ (cultura limfocitară sau hibridare)

Imunologic sînt edificatoare :

- deficitul limfocitelor T_4 sub 2oo/mm^3 și T sub looo/mm^3
- deprimarea hipersensibilității întîrziate
- scăderea anticorpilor pentru antigene vaccinale este scăzută
- scăderea Ig G, A și M este crescută.
- raportul T_4/T_8 mai mic decît 1.

Tratamentul este decepţionant. Se vizează în special profilaxia. Obiectivele terapiei sînt :

- tratamentul antiviral (Azidothymidina sau Zidovudina - AZT 2oo - 5oo mg/zi, Interferon gama)
- imunoglobuline intravenoase la interval de trei săptămîni.
- tratamentul susţinut antibacterian prin cefalosporine şi antibiotice "ţintite".

Evoluţia este severă. După trasmiterea materno - fetală, în 5 ani se dezvoltă forme grave cu deces.

Profilaxia generală şi a populaţiei cu risc, are mare importanţă.

CONVULSIILE SI EPILEPSIA COPILULUI

DEFINITII

Convulsiile - contracţii musculare paroxistice sau ritmice şi sacadate, încadrate în crize tonice, clonice sau tonico-clonice.

Crizele epileptice rezultă din activitatea excesivă a unei părţi din neuronii corticali, variabilă ca întindere, de obicei de scurtă durată /secunde, minute/, tradusă pe eeg prin alterări paroxistice tipice pentru unele forme de epilepsie,dar şi absente pe eeg în unele epilepsii.

Starea de rău - orice criză epileptică sau succesiuni subintrante de crize care durează peste 3o minute; între 15-3o minute durată e vorba de criză epileptică prelungită.

Crizele epileptice se integrează în două sindroame:

- epilepsie - boală ;
- convulsii ocazionale.

Deci,nu orice criză epileptică este încadrată în epilepsie; cele ocazionale în 1 % din cazuri se transformă în epilepsie.

FRECVENTA

Crizele convulsive apar în 4-7 % din cazuri la copii sub 5 ani din care 2/3 sînt febrile.

Epilepsia se manifestă sub vîrsta de 2o ani în 4/5 cazuri de epilepsie boală.

EREDITATEA

Dacă un părinte este epileptic riscul la descendenţi este de 12 %. 25 % din bolnavi au în familie rude cu epilepsie.

FIZIOPATOLOGIE

Convulsia = rezultatul perturbării potenţialului de repaos al celulelor neuronale prin:

1. lipsa energetică pentru transportul Na^+ şi K^+, generată de anoxie, hipoglicemie, deficit enzimatic;
2. depolarizare prin tulburări hidroelectrolitice;
3. tulburări ale sintezei substanţelor de transmisie: acetilcolină, noradrenalină, acid gama aminobutiric, acid glutamic etc.

Toţi aceşti factori perturbatori pot scade sau exagera afluxul de Na^+ în şi din celulele neuronale ; depletiţia de K^+ măreşte excitabilitatea membranelor celulelor nervoase. Difuziunea descărcării convulsive este dependentă de intensitatea stimulului iniţial şi de concentraţia de anhidrază carbonică cerebrală.

CRIZELE EPILEPTICE

Se deosebesc în principal două grupe de crize:

A. generalizate de la început ;

B. parţiale.

A. Crizele generalizate de la început pot fi motorii şi nemotorii.

I. Crizele epileptice generalizate motorii cuprind următoarele tablouri:

a. Criza tonico-clonice generalizate - după vîrstă se prezintă

1. La copilul mare - criza se manifestă cu pierderea brutală a cunoştinţei după un strigăt / se poate răni/.

Condiţii de apariţie:

- dimineaţă, la cei nedormiţi ;
- la televizor ;
- după surmenaj fizic sau intelectual;
- în poziţie şezîndă;
- după efort sau chiar în repaos.

Criza are următoarele faze:

-precritică - subiectiv = aura descrisă de bolnav
- obiectiv = descrisă de martori.

- critică, ce analizată minuţios prezintă:
- căderea, poate şi posibile răniri ;
- faza tonică apare în cădere, durează 1o sec. cu membrele în extensie, apnee, cianoză perioronazală, contractura maseterilor, ochii revulsionaţi;
- faza clonică în care apar clonii musculare simetrice şi bilaterale, cu scurte relaxări tonice. Aceste clonii durează secunde, pînă la 2 minute ; dacă se prelungeşte peste secunde /1o-3o/ prin mişcările limbii apare rănirea ei; are loc pierderea de urină;
- faza rezolutivă postcritică : bolnav imobil, palid, comă postcritică, cu respiraţii ample, zgomotoase, midriază bilaterală. Reapariţia stării de conştiinţă se face lent, în minute sau zeci de minute; bolnavul acuză cefalee, mialgii şi are amnezia crizei.

Important pentru medic este căutarea cronologică a celor descrise. Durata medie este de 9o - 12o secunde. Elementele de căutat sînt: căderea, revulsia oculară, amnezia care atestă pierderea congtienţei, cloniile /cu muşcături laterale ale limbii/; elementele acestea pledează pentru natura epileptică. Dacă bolnavul este consultat după criză, se va investiga etiologia şi se va linişti anturajul, fără tratament.

2. La copilul mic şi sugar - criza este mai frustă, faza clonică mai scurtă: scurt acces de redoare, cîteva clonii şi faza comatoasă postcritică. Alteori, posibil criză mai lungă, cu clonii unilaterale sau predominenţă netă unilaterală.

b. Crizele tonice apar de obicei în cursul somnului.

- forma clasică cuprinde tulburări de cunoştinţă apărute brusc, hipertonie a musculaturii axiale şi ridicare în abducţie a braţelor, apnee, înroşirea feţei. Durează 5-2o secunde; se termină fără fază postcritică.

- formele minime au doar revulsie oculară şi cîteva modificări de ritm respirator. Alteori se produce cădere.

Uneori poate apare stare de mic rău tonic generalizat, cu crize subintrante.

c. Crizele mioclonice

Mioclonniile sînt contracţii musculare scurte, de intensitate, topografie şi semnificaţie foarte diferite. Pot să nu fie epileptice.

- mioclonii masive: mişcări bruşte, de mare amplitudine, prin contracţia musculaturii axiale / mişcarea proximală a membrelor şi gîtului/ producînd flexia capului, abducţia braţelor cu pierderea obiectului ţinut, extensia membrelor inferioare / poate produce cădere/. Nu sînt tulburări de cunoştinţă. Pe eeg apar polivîrfuriunde. Mioclonniile sînt frecvent confundate cu ticurile sau spasmofilia, după cum mioclonniile de la adormire pot fi confundate cu cele epileptice.

- se descriu mioclonii segementare / membru sau segment de membru/ sau parcelare / limitate la un singur muşchi/. Mioclonniile palpebrale şi ale feţei sînt rareori epileptice.

Crizele pot fi subintrante, cu durată de ore sau toată noaptea; bolnavul este congtient, cedează spontan.

d. Crizele atonice sau mioclono-atonice

Sînt denumite şi crize akinezice, astatice, căderi. Aspectul lor este de criză foarte scurtă / una sau cîteva secunde/ caracterizate prin căderea capului pe piept sau jos. Ele sînt pierderi bruşte

de tonus, uneori precedate de mioclonii. Bolnavul se poate răni.

Pe eeg apar deseori unde lente sau polivîrfuri-undă sau ritmuri rapide / diferă de mioclonii/.

c. Spasmele infantile

Cel mai frecvent apar la trezire şi constau din contracţii bruşte ale corpului /ceafă, trunchi, membre/, adesea în flexie, uneori în extensie sau asociat flexie - extensie.

Contracţia poate fi lentă sau foarte scurtă, abia vizibilă, asimetrică. Se însoţeşte de schimbarea culorii feţei, a expresiei, a ritmului respirator, mişcări oculare. Se repetă la 5-15 secunde, realizînd o salvă de 10 spasme, fapt ce reprezintă pentru medic un element de bază în diagnostic.

Eeg: traseu aplatizat sau hipsaritmic în timpul spasmului.

De deosebit de simplele tresăriri descrise de părinţi.

II. Crizele epileptice generalizate nemotorii

Absenţele sînt crize scurte de pierdere a cunoştinţei, pierd de contact cu anturajul, privire fixă, oprirea activităţii, amnezie postcritică. Se recunosc uşor cînd sînt tipice. Durează 5-15 secund

Se descriu:

- absenţe simple- cu paloare şi simple mioclonii ale pleoapel
- absenţe complexe - cu revulsii oculare, cap în extensie, atonie /pierdere de tonus postural, scăpări de obiecte/, fenomene vegetative /paloare, modificări de ritm respirator, midriază/, automatisme / de perseverare, de mugcare a buzelor, frecare a mîinil
- absenţe mioclonice - în care apar mioclonii ritmice ale mem brelor, alteori secuse palpebrale repetate.

Pe eeg apar vîrfuri - undă de 3 cicli/secundă, bilaterale şi simetrice, sincrone în toate derivaţiile. Absenţele sînt favorizate de hiperpnee sau se pot obţine prin stimulare luminoasă intermitentă.

Absenţele atipice se caracterizează şi sînt diferite de cele tipice prin: debut şi sfîrşit progresiv, pierderea parţială a cunoştinţei, slăbirea progresivă a capului şi trunchiului, deschiderea gurii. Pe eeg apar descărcări mai puţin regulate de vîrfuri-undă. Trebuie diferenţiate de crizele parţiale cu semiologie complexă.

Evoluţie: starea de mic mal, starea de absenţă sînt foarte rare sub 10 ani vîrstă.

B. Crizele epileptice parţiale

Grupul de neuroni corticali este mai limitat, pe o emisferă.

Crizele sînt de mare varietate clinică. Ele pot fi faza iniţială a unei crize secundar generalizate.

I. Crize parțiale simple, elementare

Se caracterizează prin păstrarea cunoștinței. Se descriu următoarele tablouri:

1. Crizele motorii - sînt cele mai frecvente.

Pot fi clonice, tonice sau tonico-clonice, interesînd variabil ca întindere o parte a corpului; în general rămîn localizate; extinderea jacksoniană este rară.

- accesul facial apare prin descărcarea neuronală a operculului rolandic. Debutează prin contractura comisurii bucale deviată de partea afectată, urmată de secuse clonice; se poate extinde la hemifacies pentru secunde sau minute; apoi urmează faza resolutivă cu pareză facială centrală tranzitorie. Rar apare extindere jacksoniană la membrul superior homolateral plecînd de la degete, rar la membrul inferior de aceeași parte; rar generalizare secundară cu amnezie postcritică.

- accesul brahial debutează prin flexie - adducție tonică a policelui sau alt deget, urmată de clonii ale degetelor strînse; se extinde spre rădăcina membrului respectiv. Accesul de termină prin paralizie Todd tranzitorie în ore. Extinderea jacksoniană este rar întîlnită.

- accesul crural este rar și apare prin descărcarea neuronală a lobului paracentral. Debutează prin extensia tonică a halucelui cu secuse clonice și progresie spre rădăcina membrului; rar extindere jacksoniană.

Eeg conține anomalii în teritoriu afectat de partea opusă-vîrfuri și polivîrfuri-undă, apoi unde lente; traseul poate fi și normal.

Crizele adversive se pot prezenta sub formă de criza de deviere oculară sau oculocefalogiră prin:

- deviere conjugată a ochilor sau a capului și ochilor în poziție maximă; aceste crize tonice apar prin descărcări neuronale frontale sau occipitale, poate și temporale.

- nistagmus epileptic /crize oculoclonice cu deviere laterală conjugată a ambilor ochi/; ar fi de origine occipitală.

Criza versivă cuprinde devierea conjugată a ochilor și capului, ridicarea în abducție a brațului semiflectat cu pumnul strîns, bolnavul repetînd mereu un cuvînt /palilalie/. Zona afectat este aria motorie suplimentară de pe fața internă a creierului situată adiacent și înaintea lobului paracentral. Criza giratorie asociază la criza versivă înfășurarea bolnavului în jurul lui de mai multe ori.

Crizele paretice sînt foarte rare; au aspect de hemipareză flască tranzitorie.

Crizele anartrice constau în oprirea vorbirii de scurtă durată, prin afectarea celei de a treia circumvoluţii frontale a emisferului dominant.

2. Crizele senzoriale sînt:

- crize vizuale rare, se prezintă fie ca fenomene elementare /scotoame, fosfene/ în hemicîmpul vizual opus zonei de descărcare neuronală occipitală sau în totalitatea cîmpului vizual fie ca fenomene mai elaborate /iluzii şi halucinaţii/. Trebuie diferenţiate de migrenă oftalmică. Evolutiv ele progresează sau pot constitui faza iniţială a unei crize parţiale complexe.

- crize olfactive apar prin descărcări temporale, se manifestă prin parosmii /miros neidentificat, dar dezagreabil/; la fel pot constitui faza iniţială a unei crize parţiale complexe temporale.

Se mai pot cita: crize gustative, crize auditive /acufene, halucinaţii/ traducînd descărcări neuronale ale circumvoluţiei Heschl, crize vestibulare, vertiginoase.

3. Crizele vegetative pot să apară înaintea unei crize generalizate sau parţiale şi se manifestă prin: cefalee, senzaţie de algie epigastrică sau dureri abdominale, vărsături, emisie imperioasă de urină şi scaune. Foarte rar ele sînt crize dureroase abdominale şi mai rar crize cefalalgice.

Originea epileptică se susţine pe:

- alternanţa lor cu crize tipice;

- particularitatea crizei - debut brusc, obnubilare în timpul crizei, durată de secunde sau minute, apoi astenie, somn postcritic;

- prezenţa de unde pe eeg în criză.

II. Crizele parţiale complexe se caracterizează prin alterarea cunoştinţei.

1. Crize psihomotorii sînt denumite temporale, dar pot fi şi frontale. Aspectul clinic este variabil:

- scăderea nivelului de cunoştinţă, de care bolnavul îşi dă seama.

- în timpul crizei copilul acuză dureri abdominale, faringiene, frică, bizarerii, se apropie de adult.

- automatisme, activităţi involuntare /masonare, cuvinte confuze, gestică de căutare, mişcări de gustare, deglutiţie, mişcări ale buzelor, limbii - plescăit/,

- fenomene vegetative /paloare, tulburări vaso-motorii/ şi fenomene motorii tonice frecvente.

Criza durează 1 minut - 2 minute; sînt şi faze postcritice /în cea temporală/ cînd copilul rămîne obosit.

Eeg este anormal: ritm de 4-7 cicli /secundă, încetiniri temporale unilateral, secundar bilateral; pot fi şi ritmuri rapide cu vîrf-undă.

Se pot confunda cu tulburări de comportament, criza de frică etc.

2. Alte crize partiale complexe

- crize apneice - nocturne, cu cianoză, diagnosticate în context cu alte alternanţe de crize.

- accese epileptice de laringospasm - în secuse, 2-3 minute, prin afectarea zonei parietale drepte.

C. Alte tipuri de crize epileptice

Crize partiale motorii = aspectul eeg de criză generalizată, dar manifestările de o singură parte.

Tip mioclonic masiv unilateral

Spasm infantil unilateral.

Absenţă şi manifestări motorii unilaterale.

Evoluţie - pot genera în mal hemiconvulsiv mai ales la sugari, cu durată de 3o minute, clonii ale hemicorpului, tulburări vegetative, febră fără infecţie. Se însoţeşte de sindrom H-H /hemiplegie, hemiconvulsii/.

Tratamentul - ca în mal generalizat tonico-clonic.

D. Crize inclasabile - prezente la sugar , mai ales cu semiologie severă.

Diagnosticul crizei epilentice

Include diagnosticul pozitiv şi diferenţial, diagnosticul etiologic.

Se efectuează:

- examen clinic neuropsihologic;

- eeg intercritic în veghe cu hiperpnee, stimulare luminoasă intermitentă cu frecvenţa 1-3o secunde;

- eeg în somn spontan;

- înregistrări poligrafice: eeg, mişcări respiratorii, electrooculogire, emg menton;

- înregistrări video sau video poligrafice

Eeg - ritmuri fundamentale, definite prin frecvenţa în Hz /1 Hz = 1 ciclu pe 1 sec./

- delta = sub 4 Hz
- beta = peste 13 Hz
- teta = 4-7 Hz
- alfa = 8-13 Hz, etc.

Alte investigaţii:

- tomodensitometrie şi/sau IRM în caz de leziuni cerebrale;
- cercetarea focarului epileptogen prin cartogramă pe scalp /în formele parţiale/;
- măsurarea debitului sanguin cerebral regional prin SPECT cu Xenon 133 - se găsesc hiper sau hipo perfuzii în focar.

Epilepsie - convulsie

Cadru nosologic: - epilepsia boală cronică - crize repetate
- epilepsia organică lezională.

Clasificarea epilepsiei - simplificat

I. Epilepsii generalizate

A. Motorii

1. Epilepsii tonico-clonice generalizate:
- grand mal idiopatic
- grand mal secundar / simptomatic/

2. Epilepsii mioclonice

a. E. mioclonice primare /idiopatice/:
- forme obişnuite
- forme severe
- forme benigne
- forme juvenile

b. E. mioclonice secundare /simptomatice/:
- perineonatale - encefalopatia mioclonică precoce
- a sugarului şi copilului mic
- a copilului şi adolescentului - sindromul "epilepsie-mioclonii progresive" /Sdr. Unverricht - Lundborg/
- alte varietăţi

3. Spasme infantile -
- sindromul West
- spasme în afară de Sdr. West

4. Epilepsii atone - zise crize scurte, de tip cădere:
- sindrom Lennox - Gastaut
- alte forme

B. Nemotorii

1. Mic mal primar: - mic mal la copil ;
- mic mal la adolescent ;
- absenţe apărute secundar.

2. Alte epilepsii - absenţe tipice
- absenţe mioclonice
- absenţe simptomatice
- mic mal intermediar

II. Epilepsii partiale

A. Epilepsii partiale simple /elementare/
- E.p. benignă cu paroxisme rolandice
- E.p. benignă cu paroxisme occipitale
- Alte forme primare sau secundare

B. Epilepsii partiale complexe
- E.p. psihomotorii temporală
- E.p. benignă cu simptomatologie afectivă
- E.p. benignă
- E.p. benignă frontală

C. Alte crize partiale complexe
- crize apneice
- accese de laringospasm

III. Epilepsii particulare

A. E. particulare prin semiologia lor

1. Epilepsii clasabile - E. continuă /sdr.Kojewnikow/
- E. gelastică
- E. atoxică
- E. Landau - Kleffner

2. Epilepsii inclasabile

B. Epilepsii particulare prin aspectul lor eeg
- cu vîrfuri undă continui în timpul somnului
- multifocală

C. E. particulare prin circumstanţele lor de apariţie

1. E. dependente de somn - prin lipsă de somn
- morfeice

2. E. provocate, reflexe: - luminos - e. fotosensibilă
- auditiv
- senzitiv
- epilepsie tresărire
- alte epilepsii provocate.

Diagnostic diferential

1. Sincopa = pierderi scurte de cunoştinţă
2. Tetanie
3. Spasmul hohotului de plîns /denumite şi convulsii de mînie/
4. Frisoane
5. Mioclonii de adormire
6. Vertije
7. Ticuri
8. Apneea prematurului

Convulsii neonatale

Frecvenţă : 4-12 % nou-născuţi

75 % sînt lezionale, pre-, peri- şi postnatale

15 % sînt idiopatice.

Cauze: - embriopatii /cromozomiale, infecţioase, medicamentoase/.

- fetopatii /toxoplasmoză, citomegalie, rubeolă/.

1. Suferinţa cerebrală perinatală - este prima cauză de convulsii neonatale. Se produce ischemic pe un teritoriu difuz sau localizat, urmată de stare de rău hemicorporal, hemoragii intraventriculare.

2. Infecţii perinatale /cu Streptococ B, E. coli, Listeria/

3. Malformaţii cerebrale /porencefalic, agenezie de corp calos/.

4. Convulsii familiale neonatale - sînt benigne, rare, transmise dominant, ce apar în a 2-a - a 3-a zi de viaţă; au prognostic benign.

În a 5-a zi de viaţă convulsiile au:

- cauze metabolice = 25 % /scăderea Ca^{2+} la prematur sau hipoglicemia la dismatur/ ;

- erori înăscute de metabolism /leucinoză, fenilcetomurie, piridoxinodependenţă/ ;

- convulsii de a 5-a zi fără cauză.

Eeg efectuată pentru convulsiile de a 5-a zi evidenţiază unde teta, vîrfuri - undă.

Dezvoltare normală.

Clinica convulsiilor neonatale

Se descriu 5 tipuri principale:

a. Crize clonice multifocale eratice - trec de la un segment de membru la altul, în mod anarhic.

Eeg-focare multiple de polivîrfuri - undă.

b. Crize clonice parţiale sau focale, prin leziuni de focar.

c. Crize generalizate tonice - manifestate prin hiperextensie tonică a membrelor, cu capul proiectat îndărăt; sînt mai frecvente la prematuri.

d. Crize mioclonice masive: au prognostic sever; sînt rare.

e. Crize limitate sau atipice: cuprind devieri forţate ale ochilor, clipit, mişcări buco-linguale, fenomene vaso-motorii, apnee. Există obligatoriu modificări eeg.

Evoluţie:

- vindecare completă = 5o %
- sechele motorii, intelectuale şi epileptice = 4o %
- decese = lo - 15 %

Convulsiile sugarului

Frecvenţă: Crizele epileptice ocazionale sînt cele mai frecvente în raport cu epilepsia. 3-8 % din copii fac una sau mai multe crize ocazionale sub 5 ani /din care 2/3 sînt febrile/.

Epilepsia este rară /o,5 % /. 3o % din epilepsii debutează sub vîrsta de 1 an ; 7o % debutează sub 5 ani.

Semiologia crizelor:

- parţiale, generalizate /cele mai frecvente clonice, îndeosebi febrile; cele tonice sînt rare, lezionale/ ;
- spasme infantile /tip West/ ;
- crize mioclonice, unilaterale /frecvente, clonice/ ;
- inclasabile ;
- stări de rău epileptic.

Principalele etiologii:

Ocazionale: - convulsii febrile
- alte ocazionale

Forme particulare: - Sdr. West
- Sdr. Lenox - Gastaut

Epilepsiile sugarului: cel mai frecvent secundare, severe, malformative /cerebrale, scleroza tuberoasă Bourneville/ sau sechele perineonatale lezionale.

Convulsii ocazionale

Convulsiile febrile /C.F./

C.F. sînt definite ca episoade convulsive, indiferent de tip, într-un context febril de peste 38^{5} °C, în care febra este singura cauză /se exclud deci alte cauze febrile în care este afectat S.N.C./.

C.F. benigne sînt extrem de frecvente - 3 % din copii între 6 luni şi 4-5 ani ; 85 % sub 3 ani.

Mecanismul rămîne încă obscur.

Infecţiile sînt în 9o % din cazuri virale.

Antecedente heredo-colaterale de convulsii se întîlnesc în 3o % din cazuri /tară autosomală dominantă de penetranţă variabilă; înt posibile alterări ale neurotransmiţătorilor - GABA !, asociate la deficite enzimatice cerebrale, genetic determinate, care predispu la crize/.

Sînt mai severe peste 18 luni vîrstă.

Elemente de diagnostic:

1. Febră certă, brutal apărută
2. Mişcările premonitorii:
   - crize tonice sau tonico-clonice ,
   - crize atonice /hipotonii axiale, revulsii oculare, ocluzii/ ;
   - accese hipertonice.

Trebuie diferenţiate de frison sau sincopa febrilă /bacteriemie/.

3. Pierderea conştienţei autentificată prin revulsie oculară
4. Tulburări neurovegetative:
   - respiratorii /iregularităţi de ritm, cianoză/ ;
   - vasomotorii /accese de paloare/.

Examenul clinic are ca obiective:

a. Constatarea febrei cu răsunetul ei; cercetarea hemodinamicii /colapsul periferic/; ventilaţia /neregularităţi encombrare bronşică/.

b. Examenul neurologic

obişnuit hipotonie - fază postcritică .

- deficit într-un teritoriu în criza prelungită;
- tulburări neurologice focale /conştienţa, nervi cranieni, şi piramidale/ ;
- starea de dezvoltare posturo-motorie şi psiho-intelectuală, cronologia sa.

c. Cercetarea cauzei febrei /al treilea timp al examenului clinic/: meningită, bronhopatii, enterite.

Clinic, C.F. se împart în:

- C.F. simple
- C.F. complicate

Cele simple apar la copilul normal dezvoltat, crizele sînt scurte /sub 15 minute/, nu apar în serie în aceeaşi zi, nu sînt focale, nu antrenează deficit neurologic tranzitoriu; apar la sugarul sub vîrsta de 9-1o luni.

Crizele complicate sînt de lungă durată /peste 15 minute/,

pot genera stare de rău convulsiv; apar în general după vîrsta de 1o luni, se repetă în serie în aceeaşi zi, adesea sînt focale sau lateralizate, pot rămîne deficite motorii postcritice. In peste 3/4 din convulsiile febrile complicate, la prima criză nu se ştie dacă copilul a fost înainte febril ; de obicei există antecedente neonatale de suferinţă poate un retard în dezvoltarea S.N.C. de tip evolutiv sau fix.

Recurenţa este mai frecventă la fete şi la cei cu antecedente heredocolaterale de C.F. 5o % din recurenţe apar în 6 luni de la prima convulsie, iar 9o % în termen de 2 ani.

Diagnosticul de C.F. trebuie să fie stabilit corect şi trebuie departajate de tremulaţii, intoxicaţii medicamentoase şi pierderi sincopale.

Examene biologice:

- glicemia, calcemia, dozarea electroliţilor ;
- examenul L.C.R. ;
- Eeg /vîrfuri-undă post-critice, mai ales după vîrsta de 18 luni.

Nu au valoare prognostică pentru eventuală epilepsie.

Tratament

Antitermic:

1. Fizic: - dezbrăcarea copilului
- baie cu 2°C sub temperatura corpului /risc de colaps/ ;
- împachetare cu comprese reci.

2. Chimic:- Aspirină 5o-6o mg/kgc/zi în 4 prize, p.o. sau i.v. Aspegic;
- Paracetamol 3o-4o mg/kgc/zi în 4-6 prize /prima priză de 15 mg/kgc/, iar următoarele de 5 mg/kgc.

In urgenţă:

Diazepam intrarectal 1-2 ml

injectabil o,5 mg/kgc, repetat la 1o minute interval

Fenobarbital intramuscular 1 ctg/kgc.

Dezobstrucţie naso-faringiană, perfuzie venoasă la nevoie.

Profilaxia se face pe durată de cel mult 2 ani. In episoadele febrile se administrează Diazepam o,5 mg/kgc/zi în 3 prize.

In situaţii severe:

Fenobarbital 5 mg/kgc/zi în priză unică sau Depakine 2o mg/kgc/zi în 2 prize.

Recidivele scad sub tratament preventiv, de la 3o % la 1o %

Alte cauze de convulsii ocazionale

A. Cauze exogene

Traumatice:

- traumatisme craniene ;
- alte traumatisme ce determină sincopă prelungită generatoare de anoxie.

Netraumatice

a. alimentare:

- intoxicaţii cu apă /Na^+ scăzut/ prin ingestie excesivă de apă sau prin rehidratare orală cu soluţii care conţin puţini electroliţi ;
- aport excesiv de electroliţi /Na^+ crescut/.

b. medicamentoase

- ingestie sau injecţie de lidocaină ;
- injecţie de procainpenicilină G /sdr. Hoigne/;
- ingestie de fenilpropanololamină.

c. toxice:

- ingestie de alcool /prin hipoglicemie/ ;
- numeroase alte toxice /Teofilină, fenotiazine, HIN, AO, antidepresoare/.

B. Cauze endogene

Afectare endocraniană prin:

a. Cauze infecţioase:

- meningite bacteriene şi virale ;
- encefalite ;
- focare supurate endocraniene /abces sau empiem subdural/.

b. Cauze vasculare

- hemoragii meningiene, cerebrale ;
- hematoame subdurale;
- tromboze vasculare arteriale sau venoase cerebrale.

Alte afectări:

- sincopă de orice cauză, cu anoxie prelungită;
- tulburări metabolice de cauze diverse /hipoglicemie, hipocalcemie, hiponatremie, hipernatremie, sindrom Reye, secreţie adecvată de ADH/ ;
- encefalopatie hipertensivă.

Forme particulare:

piridoxinodependenţa, hipomagnezemia, uramia, insuficienţa hepatică.

Tratamentul lor este cauzal.

Sindromul West

Debutul este situat între 3 şi 7 luni.

Se caracterizează prin spasme ale capului şi membrelor, în flexie sau extensie, putîndu-se însoţi de strigăt; oprirea dezvoltării psihomotorii.

In forma sa tipică sînt două tipuri:

1. primar, idiopatic /3o % / ;

2. secundar, simptomatic / 7o % /.

In sdr. West atipic se pot include următoarele:

- spasme şi retard mental, fără hipsaritmic, dar cu anomalii eeg paroxistice ;

- spasme şi hipsaritmie fără întîrziere mintală ;

- retard mental şi hipsaritmic cu crize de fixitate a privirii /crize tonice la înregistrări poligrafice/ ; probabil că acest tip este boala Lennox - Gastaut precoce, dar cu limite imprecise ;

- debut înainte de 3 luni ;

- sindrom Aicardi.

Anomaliile eeg tipice asociate - melange anarhic de unde lente ample şi de vîrfuri-undă lente permanente, difuze. In spasm apare sincron o depresiune de activitate.

Somnul modifică aceste anomalii: în timpul somnului lent vîrfurile-undă devin rare şi sincrone, în timp ce în somnul paradoxal se localizează în regiunile temporale.

Etiologii: - multiple: leziuni cerebrale pre- şi perinatale Bourneville/, malformaţii cerebrale, boli metabolice, infecţii cerebrale /7o % din sdr. West/, atrofii corticale.

Diagnostic diferenţial cu:

- spasme infantile benigne ale primei copilării ;

- crize mioclonice astatice precoce ;

- encefalopatii infantile precoce cu epilepsie ;

- debut după 4 luni, cu două trasee eeg normale în veghe şi somn ;

- debut după 1 an.

Prognostic: Spasmele dispar spre 5 ani, cu sau fără tratament. Vindecare completă se obţine doar în formele primare /cu dezvoltare normală înainte de criză/. Cu un tratament precoce se obţin spasme scurte ca durată.

Tratamentul: cortizonice, ACTH, benzodiazepine.

Sindromul Lennox - Gastaut

Se caracterizează prin :

1. Crize epileptice în forma tipică cu:
   - absenţe atipice cu automatisme gestuale ;
   - crize atonice diurne ;
   - crize tonice axiale nocturne.

Se pot asocia mioclonii masive, stări de rău tonic. Crizele sînt rebele şi frecvente.

2. Anomalii eeg:
   - în stare de veghe - activitate de fond anormală. Complexe vîrf-undă cu frecvenţă de 3 cicli/sec., difuze, cu predominanţă anterioară, asociată cu anomalii multifocale ;
   - în somn - polivîrfuri ritmice.

Semnalăm întîrziere sau chiar oprire în dezvoltarea psihomotorie.

Vîrsta medie = 5 ani.

Reprezintă 5 % din epilepsiile copilului, mai des întîlnit la băieţi.

In 2/3 din cazuri cauzele sînt cunoscute: encefalopatii perinatale, infecţii S.N.C., sechele ale traumatismelor craniene, sîr. west anterior.

Tratament: Tegretol, Depakine.

Sindromul Landau si Kleffner

Intîlnit la copil, asociază crize motorii, afazie dobîndită, eeg - peroxisme temporale; deseori la adolescenţi, dar cu sechele în 50 % din cazuri.

Epilepsii si convulsii la copil

Crizele ocazionale devin mai rare. După 5 ani epilepsiile devin mai frecvente şi tabloul clinic similar adultului.

Epilepsiile parţiale reprezintă 40 % din epilepsiile copilului. Dintre ele, cele cu semiologie elementară sînt mai frecvente în special cele cu crize versive /deviere a capului şi ochilor/. Dintre cele parţiale complexe, mai des întîlnite sînt automatismele buco-alimentare şi gestuale.

Epilepsiile generalizate cele mai frecvente sînt epilepsiile generalizate primare:

- criza de grand-mal = 10 % din epilepsiile copilului, mai ales la băieţi / 64 % / ;
- absenţele = 8 %, la copii de vîrstă şcolară, cu predominenţă feminină /70 %/, cu antecedente familiale;

- epilepsii mioclonice, cu tipurile de absenţe mioclonice mic rău mioclonic /care apare după vîrsta de 10 ani, prin crize ce se manifestă la trezirea din somn, în 80 % din cazuri; deci care au prognostic nefavorabil în ceea ce priveşte starea mentală /.

Epilepsia cu paroxisme rolandice este benignă, reprezintă 20 % din epilepsiile copilului de vîrstă şcolară, cu predominanţă la sexul masculin şi cu antecedente familiale /30%/. Debutul este între 3 şi 10 ani, cu un vîrf spre 9 ani.

Crizele sînt în general, reduse numeric, scurte /sub 5 min./, legate de somn /la trezire sau la culcare/. Sînt tipice parţiale, oro-buco-faciale, precedate de parestezii faciale, apoi de clonii interesînd şi musculatura faringo-laringiană, cu tulburări de vorbire, hipersialoree, zgomote anormale. Constienţa poate fi alterată sau nu. Eeg intercritic evidenţiază vîrfuri lente difazice rolandice sau temporale mijlocii foarte tipice. Ele pot să nu apară decît în somn. Evoluţie este constant favorabilă.

Crizele nocturne sînt rare.

Se obţine răspuns terapeutic cu Depakine sau Carbamazepin.

Epilepsia cu paroxisme occipitale

Este mai rară decît precedenta, apare între 1 an şi jumătate respectiv 17 ani, în familii cu antecedente de epilepsie sau migrenă. Este o formă benignă, cu normalitate neurologică.

Crizele au expresie vizuală: amauroză, fosfene, halucinaţii şi iluzii vizuale, uneori chiar şi manifestări clonice hemicorporale. În 1/3 din cazuri după criză rămîne cefalee, însoţită de greaţă, vărsături, ceea ce o face confundabilă cu migrena.

Pe eeg se observă vîrfuri-undă occipitale sau occipito-temporale, uni-sau bilaterale, care dispar la deschiderea ochilor. Atît hiperpneea, cît şi stimularea luminoasă intermitentă sînt fără efect.

Dispare la adolescenţă; se tratează ca precedenta.

Prognosticul epilepsiei:

După descrieri, se pot grupa în :

- epilepsii benigne ;
- epilepsii grave,

existînd desigur şi situaţii intermediare.

Epilepsiile benigne:

Elementele de benignitate sînt :

- tipul de epilepsie - epilepsii parţiale cu paroxisme rolandice, occipitale, cele parţiale cu simptomatologie afectivă ;

- de ordin etiologic - fără etiologie decelabilă, antecedente familiale /de acelaşi tip cu bolnavul/, lipsa de tulburări neurologice şi psihointelectuale, debutul crizei după 2 ani ;

- de ordin semiologic - de exemplu, absenţe încadrate în mic mal sau eeg cu activitate de fond normală în veghe şi somn ;

- de ordin terapeutic - eficacitatea tratamentului şi absenţa de tulburări psihointelectuale, chiar după oprirea terapiei.

Epilepsiile grave : sînt cele care lasă sechele şi care se vindecă spontan.

Elemente de gravitate :

- tipul - sdr. West, sdr. Lennox-Gastaut şi altele ;

- etiopatogenic - epilepsiile secundare şi cele cu tulburări intelectuale ;

- semiologic - debutul precoce, crizele frecvente, complexe cu alterări diverse ale traseului eeg intercritic /unde lente, vîrfuri vîrfuri-undă, difuze sau multifocale/ ;

- epilepsiile rebele la tratament, complicate cu suferinţe neurologice şi psihice.

Principalele cauze ale epilepsiilor secundare:

I. Cauze prenatale:

A. Exogene:

Fetopatii toxice: - alcoolismul matern
- alte intoxicaţii materne

B. Endogene

Boli determinate genetic:

- aberaţii cromosomiale

- boli metabolice: lizozomale /numeroase/, peroxisomale /boala Zellwegen/, mitocondriale /sdr. Merff/ ;

- boli eredodegenerative ;

- sindroame neuro-cutanate /Bourneville/.

Boli constituţionale nedeterminate genetice:

- boala Sturge-Weber şi alte sindroame neuro-cutanate;

- malformaţii cerebrale: microcefalie , unele genetică/, hemimegalencefalie, microgirie, agenezie de corp calos, heterotopii paraventriculare /sdr. Aicardi/, holoprozencefalice.

Boli dobîndite în uter

- fetopatii infecţioase /toxoplasmoză, rubeolă, citomegalie

- accidente ischemice /porencefalie, encefalomalacie multichistică, hidrocefalie/.

II. Cauze perinatale: leziuni sechelare
- encefalopatia anoxo-ischemică de etiologie variabilă;
- hemoragie intracraniană;
- tulburări metabolice/hipoglicemie, scăderea Ca^{2+}/

III. Cauze postnatale

A. Exogene
- epilepsie posttraumatică
- sechele ale unor intoxicaţii

B. Endogene:

Leziuni sechelare de diverse etiologii:
- infecţii /meningita purulentă sau tbc, supuraţii endocraniene, tromboflebite, encefalite virale/;
- accidente vasculare ischemice sau hemoragice;
- deshidratări acute;
- hipertensiune intracraniană de cauze variabile.

Alte boli:
- convulsii febrile complexe /rar/;
- stări de rău în epilepsiile primare.

Leziuni expansive:
- tumori cerebrale;
- alte procese expansive

Tratamentul convulsiilor şi epilepsiilor copilului

Reguli generale:

1. Cunoaşterea cît mai precisă a tipului de epilepsie, pe criterii clinice şi eeg.

2. Instruirea părinţilor asupra modului de viaţă şi terapiei copilului, pe măsura creşterii sale.

3. Colaborarea medic-părinte-educator pentru reuşita terapiei.

4. Cunoaşterea perfectă a medicaţiei antiepileptice, farmacodinamica;

5. Monoterapia este o regulă; se adaugă al doilea medicament numai dacă primul este ineficient;

6. Introducerea medicaţiei se face progresiv şi nivelul sanguin se determină între a 15-a şi a 30-a zi de terapie.

La nou - născut şi sugar

Crizele ocazionale
- terapie etiologică: antibiotice, corecţiile dezechilibrelor metabolice, chirurgie
- terapie simptomatică;

Diazepam iv sau intrarectal, în bolus repetat de 0,3 mg/kgc/priză, maxim trei administrări;

Dilatin în doză de 15-20 mg/kg c i.v. /în 15 minute/;
Gardenal i.v., 2 ctg/kg c, injectat lent;
Nitrazepamul poate fi necesar în doză de 0,5 mg/priză, i.v. repetat după 10 minute.
La nou-născut 25-50 mg vitamina B6, sub control eeg.

Tratamentul convulsiilor febrile:

Diazepam [illegible], 0,5 mg/kg c intra-rectal sau lent i.v., 0,25 mg/kg c.

Profilactic, pentru prevenirea crizelor grave, care sînt foarte rare /75% în prima criză, 25% la a doua criză/.

Tratamentul continuu

Droguri folosite:
- Fenobarbital 3-5 mg/kg c/zi în priză unică;
- Depakine 20-30 mg/kg c/zi în 2 prize. Hidantoina şi Tegretolul sînt ineficace. Sînt indicate tratamente la: copiii sub 1 an vîrstă, cei cu dezvoltare psihomotorie perturbată, copiii care au avut crize peste 15 minute, crize focale cu deficit postcritic.

Durata tratamentului este de 4 ani. Unii au propus tratament discontinuu în febră: Valium, sau Rivotril în picături /eficacitatea trebuie dovedită/.

Epilepsia sugarului

Medicaţia principală: Hidrocortizon 10-15 mg/kg c/zi timp de 3-6 luni. Se obţin rezultate bune la spasme /70%/. Se mai folosesc benzodiazepine sau acidul valproic.

Tratamentul stării de rău epileptic: perfuzie, atenţie la funcţiile vitale, tratament etiologic, înregistrare eeg continuă.

Tratamentul la copilul cu epilepsie se face după formele clinice.

Epilepsiile copilului /Ponsot, 1989/

I. Epilepsii generalizate - 60% : 1. primare - /30%/
2. secundare - /15%/
3. cu paroxisme rolandice sau occipitale /15%/

II. Epilepsii parţiale - 40% :
- cu semiologie elementară - 15% : 1. motorie /crize versive, crize senzitivo-motorii, crize B.Jackson, EPC/
2. senzitivo-motorie
- cu semiologie complexă - 25% : 1. automatisme alimentare, gestuale, verbale, ambulatorii
2. crize amnezice, ideatorii, gelastice, psiho-senzoriale.

Tratament neurochirurgical

In epilepsiile parţiale grave, rezistente la terapie. Dacă zona este bine rezecată /neuroradiologie, tomodensitometrie/, se obţin rezultate bune în 70% din cazuri.

Epilepsiile grave şi rebele /40% din epilepsii/ necesită tratament prelungit pe viaţă.

5-15% din epilepsii vor necesita preocupări socio-educative.

Stările de rău epileptic

Pun probleme diagnostice şi terapeutice, fie că originea este epilepsia fie convulsiile ocazionale.

Răul epileptic este de 3 ori mai frecvent în primul an de viaţă faţă de al doilea şi apoi şi mai rar.

La sugar, cauze ocazionale precum epilepsiile severe cu debut precoce, patologia infecţioasă, traumatică, toxică, vasculară, pot determina crize repetate. Febra este adesea cauza unică sau prelungită. Deci, tipurile de epilepsie preexistente pot produce două tipuri de rău epileptic în aşa fel încît stări de absenţă izolate sînt intricate crizelor tonice sau mioclonice.

Sindromul HH este o formă particulară de rău epileptic la sugar, sub 2 ani vîrstă, mai ales în al doilea semestru de viaţă.

Sînt şi forme favorizante:

- sindroame neuro-cutanate /angiomatoza Sturge-Weber, scleroza tuberoasă Bourneville, nevi liniari, seboree/;
- malformaţii cerebrale /agenezie de corp calos sau porencefalie, cu sau fără asociere de hemiplegie/;
- leziuni cerebrale preexistente.

Sindromul HH, mai rar azi la sugar prin ameliorări obstetricale la naştere, uneori greu de evidenţiat /afectări encefalice, meningite, deshidratări/.

Tratamentul stării de rău epileptic

Se folosesc trei medicamente: benzodiazepine, Fenitoin, Fenobarbital.

- Diazepamul: 0,5 - 0,7mg/kg c, de fiecare administrare, rectal sau iv, repetat la 30 secunde, permite o doză mică şi eficace.
- Clonazepamul este mai eficace 0,1 mg/kg c la 6 ore în perfuzie ;
- Fenitoinul, administrat în caz de eşec al primelor două medicamente, în doză de 15 mg/kg c în perfuzie timp de 15 minute, apoi 5 mg/kg c în 8 ore şi 16 ore, apoi uneori pînă la 2 zile.

Efectul este mai lent după a 2-a sau a 3-a injecţie, pînă se realizează o concentraţie de 20-30 mg%o.

- Fenobarbitalul este eficace în doză de 20 mg/kgc. Efectul se instalează rapid, dar trebuie evitat în starea de edem cerebral, infecţios, traumatic etc.

Indicatiile antiepilepticelor după tipul de epilepsie la copil (eficacitate în ordine descrescîndă)

Doza pe kg gi pe zi

Epilepsii generalizate primare			Epilepsii cu paroxisme	Epilepsii generalizate secundare		Epilepsii parțiale	
Grand mal	Petit mal	Absențe mioclonice	Rolandice sau occipitale	Spasme infantile	Sdr.Lennox-Gastaut, Epilepsie mioclonică gravă	Cu expresie motorie	Cu expresi psiho-motorie
Depakine (Acid valproic) 2o-4o mg Fenobarbital 4-5 mg	-Depakine Zarontin (Eposuximide) 2o-3o mg -Benzodiazepine -Rivotril 0,1-0,5 mg -Nitrazepam 0,2 mg -Clobazem 0,5 mg	- Depakine - Zarontin - Benzodiazepine	- Tegretol (Carbamazepine) 2o mg - Depakine	- Cortizonice - Hidrocortizon 5 mg - Cortrosyn o,2 la 3 zile - Gabren 2o-3o mg - Depakine - Benzodiazepine	-Depakine -Benzodiazepine -Zarontin -Fenobarbital -Dihidan 5-1o mg -Hidrocortizon	-Tegretol -Dihidan -Mysolin 1o-15 mg -Fenobarbital -Depakine -Benzodiazepine	-Tegretol -Dihidan -Primidon 15 mg -Gabren -Benzodiazepine

PARALIZII CEREBRALE INFANTILE

Sînt tulburări neprogresive şi neereditare apărute de la naştere sau în prima copilărie şi care constau în deficite de mişcare, postură şi poate şi psihointelectuale.

Frecventa lor este greu de evaluat la noi. Evaluarea neurologică la naştere nu se face - cunoştinţele de neo-neurologie lipsesc/în deceniul al VII-lea Volpe, Thieffry, Ponsot, Lyon/; supravegherea facerii încă nu este dezvoltată. Frecvenţa în SUA este de 0,2% noi născuţi vii.

Clasificarea paraliziilor cerebrale infantile

După predominenţa deficitului motor se clasifică în :

I. Forme spastice - reprezintă 75% din paraliziile cerebrale infantile; se pot asocia cu alte forme.

II. Ataxii - 15% din paraliziile cerebrale infantile pure sau combinate.

III. Dischinezii /coreoatetoze/ - 5% din paraliziile cerebrale infantile, asociate cu rigiditate şi spasticitate.

IV. Forme hipotone - reprezintă 1% din paraliziile cerebrale infantile.

Etiologie

Cauza este adesea obscură sau sînt cauze multiple;o treime din cazuri rămîn neprecizate etiologic.

Se vor supraveghea cu atenţie copiii care prezintă:

- hipoxie intrauterină;
- sîngerări intrauterine;
- infecţii, expunere la toxice;
- complicaţii obstetricale;
- infecţii neonatale;
- icter nuclear ;
- hipoglicemii neonatale;
- acidoză;
- malnutriţie fetală;
- prematuritate;
- sindroame malformative şi genetice.

Deficite asociate:

a/ convulsii în 50% din cazuri

b/ retardare mentală - medie în 26% din cazuri, profundă în 27% din cazuri, mai ales în paraliziile cerebrale infantile severe.

c/ deficite senzoriale, mai ales de vedere, uneori combinate cu deficite de auz.

Scanned with OKEN Scanner

Tablouri clinice

I. Tetraplegia

Interesează cele 4 extremităţi, dar în grad diferit /cele superioare sînt mai afectate/. Este lezată substanţa albă cerebrală prin factori perinatali, din care cei mai importanţi sînt prematuritatea şi malnutriţia fetală.

Peste 90% din copiii cu tetraplegie au profundă retardare psihică. este un handicap sever, foarte dificil de asistat.

II. Diplegia spastică /boala Little/

Are drept cauze prematuritatea /cel mai frecvent/, prezentaţia podalică, malformaţiile cerebrale.

Anatomie patologică: encefalomalacie periventriculară, uneori şi atrofie corticală difuză sau localizată /porencefalie, microgirie, dilataţie ventriculară/.

Clinic: în jurul vîrstei de 6 luni apar anomalii de tonus /hipotonie axială persistentă, ţine capul rău, membre inferioare rigide, cu motilitate spontană redusă/. Spre 9 luni copilul are dificultăţi în a ridica capul din poziţie ventrală, în a se rostogoli de pe spate pe burtă, în a sta în şezut. Membrele inferioare sînt rigide, strînse, puţin ridicate de pe planul patului, şoldurile sînt în flexie.

In poziţia aşezat apare rezistenţă la flexia şoldurilor, care se face cu preţul cifozei dorso-lombare, cu proiectarea capului înainte; în şezut deci poziţie este caracteristică, cu gambele întinse, spatele rotund capul înainte şi braţele sprijinte pe pat pentru a se asigura echilibrul lateral. Membrele inferioare, cînd copilul este susţinut de braţe, sînt în hiperextensie, rotaţie internă şi adducţie, picior echin.

Examenul neurologic: hipertonie spastică, picior echin, genunchi şi coapsă puţin flectate, coapse în adducţie, ROT vii şi polichinetice, Babinski şi Rosolimo prezente, clonus al piciorului. Membrul superior prezintă sindrom piramidal: police în flexie şi adducţie, prehensiune palmară, pumn în gît de lebădă.

Leziunile sînt fixe, dar maturaţia neurologică şi psihologică permit a se obţine achiziţii sub vîrsta de 10 ani. Mersul este tardiv, poziţia şezîndă este posibilă spre 2-3 ani, copilul trece în poziţia verticală spre 3-4 ani. Mersul este de galinacee - sprijinit în degete, cu genunchii flectaţi, şolduri flectate, cifoză dorsală înaltă şi capul înainte. Copilul este expus la deformaţii osteoarticulare: luxaţie de şold, picior echin sau valg, scolioză; se fac tenotomii, neuroclazii pentru corectare.

Poate să existe şi afectare de membre superioare, afectare bucofacială /facies hipoton, gură întredeschisă, incontinenţă salivară, masticaţie dificilă, enurezie, tulburări de refracţie, strabism, nistagmus /, care îngreunează şcolarizarea.

Epilepsia este rară - 4-5% din cazuri.

Inteligenţa este rar şi puţin afectată. Şcolarizarea este dificilă; scrisul este afectat.

III. Hemiplegia

In formă congenitală, prin tomodensitometrie, se disting 2 grupuri:

- unul rezultat din porencefalie în teritoriul silvian, semnalată la copiii născuţi la termen, cu suferinţă neonatală, care dezvoltă retard şi epilepsie;

- altul cu dilataţie ventriculară unilaterală, în care factorii antenatali sînt importanţi.

Diagnosticul se pune între 4 şi 9 luni /legat de maturizarea SNC /. Semne clinice : membrul superior cu pumnul strîns, degete fléctate pe police, pumn în pronaţie. La reacţia în paraşută braţul hemiplegic nu participă, iar membrul inferior rămîne în extensie în poziţia aşezat. La sugarul mare apare sindrom piramidal - hiperextensie, spasticitate/contractura elastică/ şi anomalii de reflexe /vii, clonice, Rosolimo prezent/. Mersul este tardiv şi dificil.

In evoluţie pot apare deformaţii, epilepsie, tulburări praxice, gnozice, şi retard mental.

Sînt frecvente hemoragiile dobîndite post-traumatice, infecţiile, trombozele, tumorile. Poate apare regresia parţială a deficitului la membrul superior; afazia este frecventă.

IV. Paraplegia

Este o afectare a membrelor inferioare.

Ataxiile pot fi simple sau asociate. Aspectul este de scădere a controlului voluntar al mişcărilor fine şi asociere de mişcări intenţionate exagerate. Ataxia se afirmă cu greu în prezenţa spasticităţii sau mişcărilor hiperchinetice.

Microcefalia sub 2 deviaţii standard apare în 20% din cazurile cu paralizie cerebrală infantilă.

Formele hipotone /flappy/ prezintă anormalitate tendinoasă.

Investigaţii paraclinice în paraliziile cerebrale infantile

- EEG, EMG, Testarea inteligenţei;
- Radiografii diverse;
- Cercetarea aminoaciduriei, acidului uric etc.

Diagnosticul diferenţial - se face cu suferinţele cerebrale progresive degenerative şi de stocaj, ca şi cu disgeneziile fa-

miliale.

Profilaxia - constă în supravegherea sarcinii în a 2-a jumătate, a nașterii premature și în prevenirea tuturor cauzelor enumerate anterior.

Prognosticul - formele severe se decelează sub 1o ani vîrstă. Există paralizii cerebrale infantile cu capacitate intelectuală integră, unde eforturile societății pentru reabilitare merită aplicate.

Tratament

Are următoarele obiective:

- comunicarea, pentru acces la cultură și viața socială ;
- autonomie în gesturile practice zilnice;
- independență în deplasări;
- educare prin programe speciale, în funcție de posibilitățile individuale.

Astăzi sînt posibile îngrijiri ortopedice cu aparataj sofisticat, ușor de manevrat.

Spasticitatea se tratează cu benzodiazepine /diazepam, etc/.

Intervențiile chirurgicale pot contribui la terapie.

Hiperreactivitatea, dischineziile, ataxia sînt greu de tratat. Atitudinea psihologică este importantă pentru anturaj în vederea cooperării și stimulării exercițiilor pentru mișcare.

In spiritul drepturilor universale ale omului, s-au realizat programe pentru handicapul prin paralizie cerebrală infantilă gradate pentru mișcare, cultură, instrucție etc, puse în practică în societatea liberă cu personal special instruit, care lucrează în echipă, după evaluarea posibilităților individuale ale cazului.

Important - pentru medicul de familie este de a încerca cît mai timpuriu, pe baza antecedentelor, anamnezei și evoluției sarcinii, să surprindă semnele precoce de suferință neurologică și de achiziții.

RETARDUL PSIHO-MOTOR AL COPILULUI MIC

Diagnostic:

Se cere a se cunoaște dezvoltarea normală motorie și mentală, pentru a putea evalua deficitul.

Problemele care cer un răspuns sînt:

1. Copilul are un retard motor sau psihomotor?
2. Care este cauza?
3. Retardul este evolutiv?
4. Este un risc genetic?
5. Există o șansă terapeutică?

Sînt necesare a fi cunoscute date heredo-colaterale și pentru cursul sarcinii, nașterii și perioadei perinatale.

Examenul clinic trebuie să fie atent și efectuat minuțios,

urmărind:dismorfii, talia, perimetrele, examenul neurologic, aprecierea deficitului mental. Aproximativ 40%din cazuri nu au cauze decelabile acum.

I.Afectările motorii pure au următoarele cauze:

1. Boli neuro-musculare /necesită ca investigații electromiograme, determinarea vitezei de conducere motorie și senzitivă, biopsie pentru precizarea etiologiei/:

- afectarea cornului anterior /amiotrofii spinale/ - noul născut are facies inexpresiv, hipotonie și deficit motor major; afectarea mușchilor respiratori este element de severitate; sînt boli autosomal recesive.

- miopatii congenitale - distrofia musculară congenitală, cu deficit motor de gravitate variabilă și tulburări de deglutiție.

- distrofia congenitală Steinert, cu debut neonatal ca un deficit motor predominant, mimică săracă, deformații articulare, deficit mental ;mama este afectată.

- miasteniile au debut neonatal sau la sugar în mod excepțional. Atenție la miastenia tranzitorie a nou-născutului din mamă miastenică! Există miastenia autozomală manifestată precoce.

2/ Retard motor izolat legat de leziuni cerebrale:

- boala Little

-retardul simplu de tonus, care se poate ameliora spontan, uneori este familial.

II. Retardul psihomotor

1. Retardul fix, neprogresiv are,de cele mai multe ori, origine ante-sau perinatală, cu simptomatologie ca spasticitate predominant extrapiramidală, ataxii cerebeloase congenitale.

Retardări psihomotorii fixe de origine genetică:

- trisomia 21 / 1/1ooo nașteri/

- sindromul X fragil /locus fragil Xq27/ transmis recesiv legat de sex /cu macrocefalie, macroorhidie, debilitate mintală/. Fetele purtătoare de Xq27 au un grad de deficit mintal.

- hidrocefalia congenitală prin stenoza apeductului la băieți, cu debilitate severă

- microcefaliile familiale recesiv autosomale, mai rar dominante.

Există și alte sindroame malformative genetice:

- neuroectodermozele pot produce retard psihomotor fix antenatal, cu risc genetic. Sînt severe, cu epilepsie asociată:scleroza tuberoasă Bourneville /transmisă autosomal dominant/sdr. Struge-Weber /rar, cu suferință moderată/, boala Reklinghausen /autosomal dominantă/.

2. Retardul psihomotor de origine postnatală, produs prin infecţii, traumatisme, toxice.

3. Retard psihomotor dominant sau cu tulburări comportamentale de origine metabolică; autism primitiv.

Retardări psihomotorii evolutive - după un interval normal apare retardare progresivă /amino-acidopatii etc/.

Clasificarea encefalopatiilor metabolice /după Poisot, 1990/:

1. Cu simptomatologie acută în perioada neonatală: se manifestă după un interval liber de 24 ore - 4 zile, prin comă, somnolenţă, sau agitaţie, hipo - sau hipertonie, mişcări anormale.

2. Cu simptomatologie de reşută, adesea după febră, manifestate prin tulburări digestive, anorexie, vărsături, somnolenţă sau chiar comă, ataxie.

Se datorează unor boli ale aminoacizilor sau acizilor organici

3. Retard mental izolat

4. Encefalopatii progresive, cu pierderea achiziţiilor cîştigate.

Debutează după un interval liber. Apar în:

- sfingolipidoze
- coroido-lipofuzinoze şi alte polidistrofii
- adrenoleucodistrofie
- distrofie neuro-axială
- sdr. Leigh

5. Encefalopatie, uneori moderată, puţin sau deloc progresivă, care apare după un interval liber şi se caracterizează prin numeroase disostosii . Apare în: - mucopolisaharidoze
- oligozaharidoze

TUMORI CEREBRALE

Frecvenţa = 25-27/1 milion, mai numeroase între 3 şi 1o ani.
Localizări: - 6o % în fosa posterioară ;
- 25 % la nivelul emisferelor cerebrale ;
- 15 % regiunea diencefalochiasmatică.

Clinic:
1. Semnele H.T.I.C.
2. Semnele „localizării"
3. Tomodensitometrie pentru diagnostic

1. H.T.I.C.

Mecanismul obişnuit este hidrocefalia obstructivă realizată de compresie, dar şi edemul peritumoral şi tumora însăşi.

La copilul mic : perimetrul cranian creşte, vărsături, tulburări de conştienţă, cefalee şi stază papilară.

La copilul mare : "craniul închis", risc de angajare a uncusului hipocampului în gaura Bichat sau a amigdalelor cerebeloase în gaura occipitală.

Clinica H.T.I.C.:

- cefalee constantă; mici cefalei sub 5 ani vîrstă /în orar, la finele mopţii sau la trezire, cu durată de 3-6o minute/, cu sediul frontal sau difuz ;
- vărsăturile sînt foarte frecvente, în jet după greaţă, matinale, în criza de cefalee, fără raport cu masa ;
- dureri abdominale, frecvent localizate în fosa iliacă dreaptă ;
- strabism intern, cu sau fără diplopie, prin paralizie uni-sau bilaterală a perechii a VI-a de nervi cranieni - unul din primele semne de H.T.I.C. ;
- midriază paralitică prin angajarea temporală ;
- creşterea T.A., bradicardie şi tulburări de comportament, perioade de somnolenţă, neregularităţi respiratorii ;
- zgomotul de oală spartă la percuţia craniană / cînd este disjuncţie de suturi/ ;
- vedere dublă, ambliopie tardivă prin atrofie post-stază.

Staza papilară este semn capital la copilul al cărui craniu este "închis" /stază, exudat, hemoragii/.

Radiologic: disjuncţii, nevizibilitatea pe profil a părţii superioare a lamei bazilare, uneori mărirea selei turceşti, com-

presiuni digitiforme anterioare minore. Tomodensitometria cerebrală arată modificări ale ventriculilor.

2. Semne de localizare

Semne deficitare rezultate din perturbarea funcţiilor cerebrale: hemiplegie, tremurătura intenţională sau ataxie cerebeloasă, rar afazie, mişcări involuntare, hemianopsii, tulburări de comportament, degradare intelectuală.

Progresivitate.

Semne paroxistice - crize epileptice parţiale, elementare sau complexe, sau generalizate.

3. Tomodensitometrie cerebrală

Rezonanţă magnetică.

Rar este necesară arteriografia cerebrală.

I. Tumorile fosei posterioare /6o %/

Sînt accesibile chirurgical numai 45 %, cele de trunchi /15 %/ sînt inaccesibile chirurgului.

a. Tumori cerebeloase şi de ventricol IV /45 %/

- meduloblastom 4o %
- astrocitom 4o %
- ependimom 1o %
- altele /hemangioblastom etc./

Semne :

Manifestări ale H.T.i.c.

Sindrom cerebelos: ataxie cerebeloasă mai netă matinal, dezechilibru în mers, dismetrie, tremurătură intenţională, voce sacadată, nistagmus orizontal.

Atitudine rigidă a cefei şi capului, înclinat lateral /traduce angajarea amigdalei cerebeloase/. In final, hipertonie de decerebrare + neregularităţi respiratorii.

Urgenţă chirurgicală.

La sugar = macrocefalie cu hidrocefalie.

Puncţia lombară este interzisă.

Tratament:

- meduloblastom = ablaţie + radioterapie. Chimioterapie ? Recidive în 2-3 ani = 4o % .
- astrocitom = ablaţie + radioterapie.
- ependimom = radioterapie + ablaţie.

b. Tumori de trunchi / 15 %/

- Glioamele infiltrante /1o-12% din tumorile cerebrale/ inabordabile operaţiei.

Clinic: afectare progresivă a nervilor cranieni, a căilor piramidale, a căilor cerebeloase ; paralizii craniene asimetrice, ale nervilor motorii ai ociului, ale deglutiţiei, fonaţiei /VII şi X/, hemipareze, diskinezii.

Tratament: cortizon şi radioterapie-se obţine ameliorare; după 6 luni, reluare.

- Pinealoame = 5o % din tumorile regiunii pineale.

Clinic: paralizie verticală a privirii /sindrom Parinaud/; la băieţii sub lo ani - pubertate precoce.

Biologic: gonadotrofinele choriale şi alfafetoproteina serică crescute /indicaţie de malignitate/.

Tratament = derivaţii ventriculo-peritonale.

II. Tumorile emisferelor cerebrale

Sînt mai frecvent localizate temporal şi în regiunea centrală senzitivo-motorie.

Anatomie patologică: astrocitom, ependimom, gliom, ganglioneurinom, oligodentrogliom.

In evoluţia rapidă apar convulsii, H.T.i.c., precum şi semne principale de apel:

- hemiplegii progresive;
- H.T.i.c.
- crize de epilepsie /1/3 din cazuri/;
- ataxie /în tumora de lob frontal/;
- sindrom piramidal unilateral ;
- hemianopsie ;
- zgomot de oală spartă /rar/.

Tumorile nucleilor cenuşii centrali

Astrocitoame hipotalmice clinic traduse prin hemiplegie progresivă sau H.T.i.c, mai rar prin tulburări comportamentale mnezice.

Examenul tomodensitometric este definitoriu.

Tumorile nucleilor cenuşii nu sînt abordabile chirurgical. Terapia prin röentgen.

Papilomul plexurilor coroidiene de ventricul lateral.

Rar determină hidrocefalie la sugar, hiperproteinorahie.

Tumora este benignă, rezecabilă.

III. Tumorile regiunii chiasmatice şi ale planşeului ventriculului III /15 % /

Sînt reprezentate de cranio-faringiom şi gliomul de chia

Apar tulburări de vedere, H.T.i.c. şi tulburări endocrine, sindrom diencefalic Russel cu emaciere.

Craniofaringiomul

Este o tumoră epitelială benignă, chistică, în general situată supraselar, derivată din resturile embrionare provenite din punga Rathke /chistul conţine colesterol/.

Semnele clinice ţin de compresie.

Precoce apare ambliopie uni-sau bilaterală, apoi hemianopsie bitemporală ; oprirea creşterii în talie, obezitate, rar diabet insipid; rar H.T. i.c. Examenul L.C.R. evidenţiază pleiocitoză, prin fisurarea puncgii chistice.

Calcificările supraselare sînt rare.

Tomodensitometria este necesară pentru diagnostic.

Tratament: chirurgie delicată, diabet insipid postintervenţie, recidive; radioterapie; corecţii endocrine /pentru diabet insipid, tiroidă/.

Tumorile planşeului ventriculului III

Se manifestă printr-un sindrom endocrin /oprirea creşterii, retard pubertar, diabet insipid/, H.T.i.c. şi tulburări vizuale. Ele sînt germinoame, astrocitoame şi hamartoame.

Germinoamele produc diabet insipid. Tomodensitometric apar ca o masă hipotalamică supraselară. Rezecţia este dificilă. Sînt radiosensibile.

Tumorile cerebrale ale sugarului

Sînt supratentoriale. Determină macrocranie progresivă şi H.T.i.c. Cele emisferice sînt astrocitoame, ependimoame, mai rar teratoame.

Prognosticul este sever.

Strategia terapeutică în tumorile cerebrale

Natura şi localizarea sînt elemente de bază pentru abord.

Este necesară o triplă asociere strategică: chirurgicală şi radio-chimioterapică.

Inainte de intervenţia chirurgicală se administrează:

- antiepileptice pentru cel mult 1 lună, cu Fenobarbital sau /15-2o mg/kgc/zi/ pe cale orală ;
- pre şi postoperator Dexametazonă 3-4 mg/m^2/zi pentru 15 zile, apoi doze reduse ;
- antibiotice şi gamaglobuline;
- puncţie lombară, antitermice, corticoizi.

Tomodensitometrie postoperatorie.

In ceea ce priveşte chimioterapia, bariera hematoencefalică are particularităţi sub 2oo daltoni, minim ionizate şi intens hiposolubile.

HEMORAGII INTRACRANIENE NETRAUMATICE

Este o patologie rară, reprezentînd 3 % din totalul hemoragiilor meningeene.

Localizarea este subaracnoidiană.

Astăzi sînt bine investigate prin metodele moderne existente. Etiologia este malformativă vasculară (malformaţii arterio - venoase şi anevrisme arteriale).

Forme clinice

1. Forma tipică este reprezentată de hemoragia meningee spontană de origine intracraniană, care are drept caracteristici :

- apariţia brutală a cefaleei şi vărsăturilor la un copil în plină sănătate, apiretic. Cefaleea este atroce.
- la cefalee şi vărsături se pot asocia : pierderea cunoştinţei, convulsii.

In istoricul imediat se pot găsi :

- efortul fizic prealabil ;
- expunerea la soare ;
- un traumatism cranian minor ;
- uneori episoade anterioare de cefalee.

Cefaleea este localizată adesea occipital, este exagerată la mobilizare, fotofobică.

Uneori sînt semne discrete de sindrom meningeean ; în acest caz este necesară tomodensitometria.

Tulburări de cunoştinţă apar în 40 % din cazuri, iar coma în 13 % din cazuri.

Sindromul vegetativ este modest, dar constant prezent, exprimat prin hipersudoraţie, modificări vasomotorii şi tulburări de tip respirator şi cardiac ; hipertermia este prezentă.

Examenul neurologic - este variabil de la un moment la altul : reflexe osteotendinoase vii, Babinski uni- sau bilateral, reflexe cutanate abolite, mai rar reflexe de tripld flexie.

Semne de localizare :

- deficit motor unilateral ;
- afazie şi paralizie de oculomotori.

Semne generale : purpură, adenomegalii cu caracter de malignitate, angiome cutanate.

Hunt şi Hhess au propus, în funcţie de gravitatea clinică,

următoarea evoluţie :

- gr.I : cefalee şi uşoară redoare a cefei ;
- gr.II: cefalee moderată sau severă, redoarea cefei, deficit neurologic ;
- gr.III: somnolenţă, confuzie sau uşor deficit focal ;
- gr.IV : comă, hemiplegie moderată, tulburări vegetative ;
- gr.V : comă profundă, rigiditate de decerebrare, tulburări vegetative severe.

2. Forme simptomatice

a) Forme fruste - sînt frecvente, nediagnosticate (25 % din hemoragiile meningeene nu sînt diagnosticate - după Adams 1980 şi Biller 1988). Aceste forme sînt importante deoarece recidivele pot fi grave sau fatale.

Formele fruste au cefalee moderată, dar apărută brutal, senzaţie de vertij, apoi dureri de ceafă şi mialgii timp de 24 - 48 ore. Hipertermia este frecventă.

Neurologic, se instalează deficite tranzitorii (hemipareze, afazie, diplopie), a căror depistare poate fi preţioasă pentru orientare (în afară de migrenă) ; aceste semne sînt însă inconstante.

Valoros este caracterul brutal al cefaleei şi examenul LCR care evidenţiază numeroase hematii.

b) Se descriu forme atipice :

- forme psihiatrice cu agitaţie extremă şi confuzie ;
- forme pseudomeningee cu febră precoce, redoarea cefei şi LCR clar ;
- în opoziţie forme gravisime cerebro-meningee, cu sau fără inundaţie ventriculară, comă brutală cu hemiplegie, crize convulsive şi semne vegetative majore, deces rapid şi aspecte medico-legale.

Intervenţia neurochirurgicală sub asistenţă cardio-respiratorie poate fi salvatoare.

3. Forma sugarului

Hemoragia meningee este excepţională la această vîrstă. Suferinţa neurologică se instalează brutal, cu comă şi vărsături. Examenul fundului de ochi arată hemoragii retiniene în flacără.

4. Forme spinale

Sînt rare; asociază un sindrom rahidian şi un sindrom meningean. Semnele rahidiene sînt durerile întense spinale localizate, contractură paravertebrală, rigiditatea rahidiană în opistotonus. Sindromul meningean este secundar.

Malformaţiile vasculare medulare implicate sînt :

- angiomatoza cutaneo - medulară - meninge Cobb ;
- sindromul Klippel - Trenaunay (nev varicos osteohipertrofic al membrului inferior).

Tumorile spinale care dau hemoragie meningee la copil sînt localizate în 80 % din cazuri în cornul terminal ependimar şi în coada de cal.

Examene necesare : EEG, fund de ochi, examenul LCR, scanografie cerebrală, I.M.B, ecoDoppler, angiografie cerebrală.

Diagnosticul diferenţial se face cu : meningite (mai ales de natură TBC), encefalite herpetice, tromboze venoase cerebrale, traumatism cranian, migrenă, gripă, torticolis.

Etiologie. Tratament

Malformaţiile vasculare reprezintă 2/3 din cauzele de hemoragie meningeană (apar mai ales în a 2-a decadă de viaţă). Ele sînt localizate.

a) Malformaţii arterio - venoase - sînt cele mai frecvente (mai ales anevrismul venei Galien). Necesită explorări complexe ca tomodensitometrie, IRM.

Tratament : neurochirurgical, embolizare, radiochirurgie(iradiere hiperfocalizată în doze mari 50 Gy). Mortalitate operatorie în 1/5 din cazuri. Sechele epileptice.

b) Anevrisme arteriale - sînt foarte rare, cu debut după vîrsta de 10 ani, adesea după un traumatism minor premergător cu rupturi hemoragice.

Tratament : neurochirurgical, cu prognostic mai bun ca în cazul malformaţiilor arterio - venoase.

c) Alte malformaţii vasculare - rar pot determina hemoragii meningeene. In acest grup sînt incluse angioamele cavernoase şi malformaţiile venoase.

In primul grup, al angioamelor cavernoase, diagnosticul este asigurat de scanografie (masă hiperdensă heterogenă, bine limitată, care nu face contrast) sau de IRM (care poate depista formele multiple). Tratamentul este neurochirurgical.

In al doilea grup, cel al malformaţiilor venoase, adesea asimptomatice, aspectul clinic este de cefalee pseudomigrenoasă.

Acest grup se poate asocia la malformaţiile arterio - venoase.

Telangiectaziile - boala Rendu - Osler pot rar să producă hemoragii meningeene.

d) Cauzele generale trebuie căutate prin examen clinic.

În acest grup sînt incluse : hemopatii cu risc hemoragic (leucoze, tulburări ale coagulării, avitaminoza K la nou născut care suferă de boală hemoragică), hipertensiunea arterială, endocardita Osler, intoxicația cu CO, encefalita herpetică, tumorile cerebrale și traumatismele craniene importante.

Principii de tratament

Indiferent de cauze, se face :

- repaus la pat, calm ;
- supraveghere intensivă în mediul de spital ;
- antalgice (Paracetamol, evitîndu-se Aspirina);
- anticonvulsivante (Diazepam 0,5 mg/kgc/zi sau Clonazepam 0,3 mg/kgc/zi).

Dacă nu se aplică terapia sînt riscuri de recidive și sechele.

Din primele zile se poate constata : atenuarea semnelor generale și meningeene ; uneori hiperpirexie sau o agravare progresivă, cu semne neurologice alarmante (convulsii, comă), care duc la deces.

După un număr de zile pot apare sechele grave datorate spasmului arterial.

Per global prognosticul hemoragiei meningeene la copil este mai bun ca la adult, datorită reversibilității leziunilor cerebrale în raport cu adultul.

Rar poate să se constituie, după hemoragia meningeană, o hidrocefalie.

În ultimul deceniu, prin tehnici recente de neuroradiologie, neurochirurgie și chiar radioterapie diagnosticul și terapia hemoragiilor meningeene s-a îmbunătățit substanțial.

SINDROMUL COPILULUI MOALE

Este evident din prima copilărie, cu activitate musculară în descreştere ambele spontan şi cu răspuns la testarea reflexelor posturale şi mişcărilor pasive.

La copilul mic frapează postura de "batracian" sau alte poziţii neobişnuite în repaus.

La copilul mare se observă întîrzieri în activitatea motorie.

Diagnostic pozitiv

Hipotonia poate fi recunoscută în cadrul unui examen clinic obişnuit, motivat sau sistematic la un copil aparent sănătos.

Anturajul semnalează starea de moliciune a sugarului - păpuşă de cîrpă - precum şi întîrzierea în achiziţiile posturale (ţinerea capului, poziţia aşezat, poziţia verticală, mersul).

Diagnosticul de hipotonie cînd este discret, rămîne dificil de afirmat deoarece deficitul trebuie comparat cu normalul vîrstei.

La inspecţie, sugarul fiind culcat pe spate, hipotonia se recunoaşte la membre : cele superioare sînt alungite în axa corpului sau departe de corp, cele inferioare sînt pe planul patului pe faţa lor externă, coapsele în abducţie, gambele în unghi drept pe coapse.

Palparea maselor musculare la sugar constată o masă grasă subcutanată, muşchii de consistenţă moale; mobilitatea transversală în raport cu inserţia tendinoasă a muşchiului este excesivă.

Diagnosticul hipotoniei stă pe mobilizarea pasivă segmentară apreciind extensibilitatea şi pasivitatea.

a) Extensibilitatea reprezintă marea lungime la care poate fi atras muşchiul. Se execută prin mobilizarea maximă a segmentului corporal: pentru membrele superioare proba fularului, flexia antebraţului, extensia mîinii pe antebraţ şi a degetelor pe mînă; pentru membrele inferioare mobilizarea fiecărui segment pe segmentul subjacent; pentru axa corporală, flexia şi extensia capului pe trunchi şi atitudinea trunchiului în poziţie aşezată. In vederea acestui examen, articulaţiile trebuie să fie indemne.

b) Pasivitatea măsoară gradul de rezistenţă a muşchiului la întindere şi se apreciază în două moduri :

- prin studiul balant sau balansare pasivă provocată unei articulaţii prin mişcări alternative rapide (pumn);
- mişcarea, în mai multe reprize şi viteze variabile, a unui

segment în raport cu segmentul adiacent menţinut fix.

Diagnostic diferenţial

Hipotonia discretă este greu de apreciat în raport cu normalul.

Hipotonia franeă se pretează la diagnostic diferenţial cu :

a) sindromul de hipermotilitate (prezent la 4 - 7 % din populaţia generală). Se evidenţiază prin erasmente şi mai ales dureri articulare şi uneori prin tumefacţii articulare localizate mai ales la genunchi, degete, pumni. Diagnosticul se bazează pe cel puţin trei din următoarele cinci criterii :

- extensia pasivă a degetelor şi articulaţiilor metacarpofalangiene în aşa fel încît să ajungă paralele cu faţa dorsală a antebraţelor;

- posibilitatea de a aduce pasiv policele contra feţei anterioare a antebraţului, pumnul fiind în hiperflexie ;

- hiperextensia antebraţului pe braţ cel puţin 10° ;

- hiperextensia gambei pe coapsă de cel puţin 10° (genu recurbatum) ;

- posibilitatea de a pune faţa palmară a mîinilor pe sol în timpul flexiei trunchiului, membrele inferioare fiind în extensie.

Etiologia, în afara afecţiunilor neuromusculare responsabile de hipermobilitatea articulară, este variabilă :

- boli ca Ehlers-Danlos, Marfan, Lobstein, homocistinuria, hiperlizinemie, trisomia 21, sindromul Prader - Willi ;

- artrita reumatoidă şi alte boli reumatismale unde poate fi mobilitate redusă.

b) hiperlaxitatea ligamentară poate fi familială (după Biro) cu evoluţie lent progresivă.

Examene necesare în hipotoniile de origine neurologică

Există două categorii :

1. Suferinţă prin afectare periferică neuro - musculară

2. Suferinţă de origine centrală.

Pentru prima categorie

Hipotonia este globală (şi axială şi la membre).

Semnul major este diminuarea forţei musculare, prin afectare musculară sau a sectorului motor al sistemului nervos periferic, la care se pot asocia: amiotrofia, deformarea osteo-musculară şi tulburări vaso-motorii.

In scurt timp apare şi afectare senzitivă, tradusă prin

tulburări difuze ale sensibilității superficiale epicritice, proprioceptive și termoalgice - cu tulburări trofice cutaneo-osoase.

Reflexele sînt abolite sau mult diminuate.

Explorarea electrofiziologică aduce diagnosticul :

- electromiograma (E.M.G.);
- măsurarea vitezelor de conducere nervoasă motorie și senzitivă (V.C.N.M. și V.C.N.S.) ;
- studiul potențialelor evocate somestezice (P.E.S.).

La acestea se adaugă dozări ale enzimelor musculare și testul la histamină.

Conducerea nervoasă depinde direct de grosimea și calitatea stratului de membrană din jurul axonilor, încetinirea sa fiind semn de neuropatie mielinică senzitivo - motorie.

Amplitudinea potențialului evocat senzitiv depinde de activitatea axonală : diminuarea sa este semn de neuropatie senzitivă axonală.

Electromiograma este modificată prin proces neurogen - tulburări de inervare a musculaturii; apare activitate spontană (fibrilații, fasciculații). In cursul contracției voluntare E.M.G. arată un traseu sărăcit și accelerat - afectare de neuron motor fie din cornul anterior fie axonală (în mielinopatii).

Intr-un proces miogen E.M.G relevă, în timpul contracției voluntare, un spor al recrutării spațiale și al celei temporale, cu traseu foarte bogat pentru forța de contracție dată.

In miotonie există liniște electrică în repaos. In miopatie apar salve spontane de potențiale fine, a căror amplitudine și frecvență de pulsiune sînt crescînde, apoi descrescînde, cu o alură asemănătoare de avion în picaj.

E.M.G. normală la sugarul mic nu poate elimina o miopatie, necesitînd repetarea înregistrării și biopsia musculară.

Dozările enzimatice vizează transaminazele, lacticodehidrogenazele, aldolaze și fosfocreatinkinaze. Numai creșteri importante indică o afectare musculară. Este posibilă și o creștere moderată în afectări ale cornului anterior.

De regulă, nu există un paralelism perfect între suferință și cantitatea de enzime.

Biopsia musculară va preleva un fragment, riguros recoltat, congelat în azot lichid, pentru studiul histo-enzimologic și un fragment plasat în glutaraldehidă, pentru studiul ultrastructural.

In afectarea neurogenă se evidențiază prezența de fibre atrofice și imagini de reinervare, fibre musculare denervate preluate

de filete axonale vecine însă sănătoase, inervarea determinînd tipul enzimologic de fibre - regrupări în insule a fibrelor de tip I sau II.

Afectarea musculară se particularizează prin aspect leziona nesistematizat al fibrelor musculare, inegalitate de calibru a fibrelor, fără regrupări fasciculare, infiltraţie conjunctivo-grăsoasă, leziuni de necroză a fibrelor musculare. Sînt modificări specifice în unele miopatii congenitale (core, bastonaşe). Alteori apar anomalii de stocaj (lipide, glicogen).

La examenul histoenzimologic se pot găsi fibre de tip I (activitate oxidativă) sau de tip II (activitate oxidativă şi glicolitică).

La examenul ultrastructural se pot evidenţia leziuni mitocondriale sau de incluzii.

Biopsia de nerv periferic presupune un prelevat de filet nervos senzitiv (la gleznă) şi a unui fragment de muşchi din aceeaşi regiune.

Pentru a doua categorie

Normalitatea forţei musculare este uşor de evidenţiat - copilul susţinut de sub axile face poziţia de cocher (membrele inferioare în unghi drept cu trunchiul), fapt ce conferă forţă musculară bună la rădăcina celor patru membre şi la abdomen. In plus, aşezat în decubit dorsal el ridică cu uşurinţă fesele de pe planul patului, ceea ce arată absenţa deficitului la nivelul membrelor inferioare (rădăcini). Afectarea este centrală.

Anamneza va fi urmată de examenul clinic, cu evidenţierea elementelor neurologice şi somatice (evolutivitatea lor), completat cu determinarea coeficientului intelectual, examenul fundului de ochi, radiografii de schelet, imagerie cerebrală (echografie, scanner, RMN), electroencefalogramă şi electroretinograme.

In timpul II se vor face cariograme, examene serologice, bilanţ metabolic etc.

I. Hipotonia prin afectare periferică

Se înscriu în această categorie :

1. amiotrofiile spinale anterioare degenerative ;
2. neuropatii;
3. miopatii ;
4. disfuncţii ale joncţiunii neuromusculare.

1. Amiotrofiile spinale anterioare degenerative (ASA) reprezintă cea mai frecventă formă de hipotonie cronică la sugari; se produc

prin degenerescenţa motoneuronilor cornului anterior medular. Au transmitere autosomal - recesivă. Aici se includ :

a) Forma acută, precoce şi rapid letală (Werding Hoffman tip I). Are o frecvenţă de 1/25.000 naşteri în Anglia. Reprezintă a treia cauză de deces prin boli recesive.

Apare de la naştere şi se manifestă prin reducerea simetrică a motilităţii rădăcinilor membrelor inferioare şi mai discret la cele superioare.

In jurul vîrstei de 6 luni aspectul este evocator : afectarea proximală majoră, cu membre flasce, coapsa în flexie, abducţie şi rotaţie externă, genunchi flectaţi, picior scîlţ, braţe în rotaţie internă, coate flectate, antebraţe în pronaţie, degete în extensie. Afectarea distală este mai discretă. Reflexele osteotendinoase sînt abolite. In 30 % din cazuri apar fasciculaţii la mîini.

Apare hipotonia trunchiului prin paralizie paraspinală şi pierderea achiziţiilor (ţinutul capului). Numai diafragmul rămîne neafectat.

Strigătul este slab, scurt; tusea este ineficientă, torace carenat, mimica normală. Apar tardiv tulburări de deglutiţie.

Nu există tulburări senzitive, senzoriale şi nici afincterience.

Paraclinic :

E.M.G. evidenţiază afectare omogenă şi foarte gravă a sectorului motor al sistemului nervos periferic; traseu EMG sever neurogen, V.C.N.M. normală sau tardiv discret scăzută, V.C.N.S. şi PES normale.

Biopsia musculară nu este necesară pentru diagnostic; evidenţiază atrofie fasciculară, cu insule de fibre atrofice de tip I sau II şi uneori prezenţa de fibre hipertrofiate.

Evoluţia este fatală în 12 - 18 luni prin insuficienţă respiratorie cronică şi infecţii pulmonare.

b) A.S.A. tip II Werding Hoffman

Debutează între 6 luni şi 1 an. Cel mai adesea copilul nu stă în şezut, nu merge; rar apare stagnare completă a progreselor motorii.

Tabloul clinic este asemănător tipului I. Spre vîrsta de 3 ani apar deformaţii, scolioze, lordoze.

Este necesară kineziterapia respiratorie precoce, pentru o perioadă de 1o - 2o ani.

2. Neuropatii_ereditare_senzitive_şi_senzitivo-motorii

a) Există forme izolate, care apar spre vîrsta de 3 - 4 ani:

neuropatii demielinizante dominante Charcot Marie tip I, tip III Dyck și tip II.

b) Neuropatii asociate cu afectare centrală : pot inaugura o encefalopatie progresivă.

Se întîlnesc :

- hipoplazie ponto - cerebeloasă (sindrom Norman);
- distrofie neuro-axonală, atrofie optică spre 1 - 2 ani;
- neuropatii cu axoni giganți ;
- neuropatia Neiman.

3. Afectări musculare

Se înscriu în această grupă :

- miopatii congenitale zise specifice;
- distrofia musculară congenitală (forme neonatale ale bolii Steinert).

Miopatiile congenitale specifice cuprind :

- miopatia cu core central ;
- miopatia cu bastonașe ;
- miopatii cu miotubulare ;
- miopatia centrolobulară ;

Altele în forme cu disproporție a tipurilor de fibre.

Grupul distrofiilor musculare congenitale (D.M.C.) includ :

- D.M.C. fără afectare SNC
- D.M.C cu afectare SNC
- forma congenitală Steinert, transmisă autosomal dominant.

Miopatiile metabolice cuprind :

- glicogenoza tip II Pompe
- deficitul în carnitină musculară
- miopatii metabolice prin anomalii ale beta-oxidării.

Miastenii neonatale :

- forma neonatală, prin transfer matarno-fetal al anticorpilor antireceptori ai acetilcolinei (anti - Ach R) ai unei mame miastenice;

- miastenia congenitală este rară, transmisă autosomal recesiv (mama nu este afectată).

In ambele forme descrise pe EMG se observă inconstant descreșterea amplitudinii răspunsului muscular.

Tratamentul se face cu Prostigminâ, dar se pare că și Colinesina ar avea un efect de creare a unui bloc neuro-muscular presinaptic.

II. Hipotonia prin afectare centrală

Este cea mai frecventă cauză a hipotoniilor apărute la nou-născut și sugar. Afectarea centrală interesează numai sectorul motor (întîrzieri ale achizițiilor posturale) sau, în măsură egală și dezvoltarea intelectuală.

Nou născutul nu fixează privirea (după a 35-a săptămînă de viață gestațională) și nu urmează ocular (achiziție la termen), nu răspunde la surîs și nu îl interesează obiectele prezentate. Caracterul comportamentului ocular la sugarul mic este factor esențial și de prognostic esențial. Prehensiunea voluntară este posibilă la 4 luni.

Există două categorii bine individualizate :

- boli progresive : după o dezvoltare normală survine regresia ;

- afectare centrală de la început, fixă.

1. Encefalopatii progresive

Această categorie cuprinde boli metabolice datorate anomaliilor enzimatice transmise genetic. Între ele, cu aspect de hipotonie sînt : aminoacidopatiile, cu hipotonie din perioada neonatală, alte enzimopatii cu ritm lent progresiv, în care hipotonia este primul semn; se diferențiază cele cu sau fără dismorfie.

Progresivitatea este dificilă de afirmat cînd boala merge foarte precoce sau lent progresiv.

a) Aminoacidopatii

50 % din aminoacidopatii se relevă din perioada neonatală, cu semne de apel :

- suferință neurologică - tulburare a conștienței ;

- miros particular al pielii; urechi halenă ;

- hepatomegalie, evocînd tulburări de neoglicogeneză.

Examenele biologice pot evidenția : acidoze, cetoze, hipoglicemii, hiperlactacidemie, hiperamoniemie.

Se pot efectua : cromatografie a aminoacizilor, a acizilor organici în fază gazoasă, spectrografie de masă etc.

Cetoza fără acidoză evocă leucinozele. Acido-cetoza orientează spre tulburare metabolică a piruvaților .

Absența acido-cetozei poate fi cauza hiperamoniemiilor congenitale și hiperglicinemiei fără cetoză.

a) Alte encefalopatii metabolice

A). Cu dismorfii :

- mucopolizaharidoze

- oligozaharidoze

Se caracterizează prin dismorfii cranio-faciale, macrocefalie, nas în şa, buze şi limbă voluminoase, cifoză dorsală joasă, retard pondero - statural, hipotonie.

Diagnosticul este bazat pe :

- radiografii de schelet : radiografia de profil a rahisului dorsal şi lombar evidenţiază un aspect globoid al vertebrelor; la membrele superioare apar deformaţii conice ale bazei metacarpienelor, aspect de pseudorahitism (manozidoză);

- examenul oftalmologic poate releva opacităţi corneene la lampa cu fantă (în boala Hurler);

- surditatea apare în boala San Filipo şi în manozidoză;

- limfocitele vacuolate în măduvă şi sânge apar în toate encefalopatiile metabolice;

- biopsia pielii evidenţiază însărcare a celulelor mezenchimatoase.

B). Fără dismorfii :

- tezaurismoze lizozomale (rare, diagnosticate prin dozări de enzime leucocitare) ;

- adrenoleucodistrofia neonatală.

Gal, o gangliozidoză de tip I se caracterizează prin deficit de betagalactozidaza, iar boala Gaucher se produce prin deficit în glucocerebrozidază.

Boala Faber apare prin deficit în ceramidaza acidă.

Adrenoleucodistrofia neonatală se caracterizează prin exces de acizi graşi, cu lanţuri lungi de carbon.

Între 3 şi 8 luni se manifestă 5 tezaurismoze lizozomale : boala Niemann - Pick tip A (cu deficit în sfingomielinază), boala Gaucher (cu deficit în glucocerebrozidază), boala Sandhoff şi Tay - Sachs cu deficit în beta-hexosamidază şi Gal gangliozidază tip I.

După 2 ani apare manifestarea cerebelo - spastică, anomalii vertebrale L_1L_2, distrofia neuro-axonală.

Unele sindroame rare asociază hipotonia cu retardul mental.

Dintre ele notăm :

- sindromul Lowe (oculo-cerebro-renal)

- sindromul Zellweger (cerebro-hepato-renal)

- sindromul Prader Labhart Willi cu hipogonadism, hipotonie, obezitate, criptorhidie, retard mental.

2. Encefalopatii fixe

Tablouri clinice diferite au în comun hipotonia planului anterior.

Se poate asocia :

- o hipertonie a planului posterior ;
- o hipertonie a membrelor fie elastică, piramidală(cu hiperreflexie osteotendinoasă, Babibski şi Rossolino - prezente, clonus al piciorului) fie plastică,extrapiramidală (posibil de a fi asociată cu mişcări distonice ale extremităţilor şi tulburări de deglutiţie);
- tulburări de echilibru şi de coordonare, apărute după vîrsta de 2 ani;
- perimetrul cranian mic.

Etiologia encefalopatiilor fixe:

- Hipotiroidia, encefalopatia malformativă (holoprozencefalie, sindromul Dandy - Welkel, sindromul Jönhert, agenezia de corp calos, megalencefalia, lisencefalia Miller - Decker), boli cu modificarea cariotipului (trisomia 21) ;
- Encefalopatii de origine prenatală, prin cauze de mediu: intoxicaţii, toxicomanie, etilism, medicamente, diabet ;
- Encefalopatii anoxo-ischemice, prin tulburări de perfuzie în perioada prenatală (micropoligirie, hidroanencefalie, porencefalie), perinatală (sechele ale leucomalaciei periventriculare sau hemoragiei intraventriculare la prematuri, necroză parasagitală, necroză ischemică a nucleilor cenuşii la nou - născutul la termen; hipotonia se poate asocia cu microcefalie, epilepsie, sindrom piramidal sau extrapiramidal ;

Anamneza şi imageria cerebrală elarifică diagnosticul.

- Encefalopatii inflamatorii pre-sau perinatale: rubeola, infecţia cu virus citomegal, toxoplasmoza, virusul hepatic, septicemii.

Hipotonia asociază microcefalie, surditate, tulburări oculare, calcificări intracraniene. Diagnosticul presupune o anamneză corectă şi examen serologic.

- Encefalopatii perinatale posthipoglicemice survin după hipoglicemii severe neonatale şi asociază hipotoniei retardul mental sever, tetraparezã spastică, ataxie şi epilepsie.
- Encefalopatii perinatale posthiperbilirubinemice apar în caz de incompatibilitate Rh. In formele severe se caracterizează prin hipotonie cu reflexe vii şi retard de coordonare.

După vîrsta de 1 an simptomatologia extrapiramidală devine

evidentă. Atetoza asociază o paralizie a verticalităţii şi în 50 % din cazuri stîrdităte de percepţie. Rar există deficit intelectual.

- Ataxia cerebeloasă congenitală reprezintă 15 % din infirmităţile motorii de origine cerebrală;simptomatologia este cerebeloasă, cu tulburări de echilibru; originea ar fi genetică antenatală; este necesară anamneza familială.

Clasificarea ataxiilor cerebeloase congenitale este încă la început; cu toate acestea se detaşează două forme şi anume :

- forma majoră de mare dezechilibru dominată prin sindrom static sever, cu imposibilitatea mersului înainte de 6 ani; se manifestă cu hipotonie globală neparalitică din primele luni, cu elemente cerebeloase (oscilaţii ale trunchiului în poziţie aşezată, mers ebrios)

- a doua formă este o formă izolată de hipotonie cronică.

Educaţia sanitară este necesară.

Riscul genetic în ataxiile cerebeloase congenitale este de 25 % în formele statică şi cinetică şi de 1o % în sindromul static predominent şi retard mental sever.

- Contuzia perinatală a măduvei este rară şi apare în prezentaţii faciale.

Întîrzierea simplă a tonusului

Este globală, izolată, fără deficit al forţei musculare,fără amiotrofie, cu R.O.T. normale, fără deficit intelectual şi fără alte anomalii.

Clinic se caracterizează printr-o întîrziere a achiziţiilor posturale, cu poziţie de şezut cînd este susţinut de axile.

Evoluţia în timp dovedeşte benignitatea, mersul făcîndu-se spre 22 - 3o luni.

Aceste date pot oferi, în unele tablouri clinice, şanse de terapie cu rezultate şi şanse de handicap limitat.

Sindromul de deshidratare acută(SDA)

Reprezintă una dintre marile şi cele mai frecvente urgenţe ale copilului, mai ales la vîrstele mici, fiind urmarea unei reduceri rapide şi în proporţii variabile a capitalului hidroelectrolitic a organismului.

Principalele cauze ale SDA la copil:

A) Insuficienţa aportului:tulburări ale stării de conştienţă pînă la comă, politraumatizaţi, esofagită postcaustică,stenoză esofagiană, hidratare parenterală inadecvată,hipodipsie de origine centrală,etc.

B)Pierderi excesive:

1.Digestive:boală diareică acută (EDA)-vărsături excesive(cauze medicale şi chirurgicale)
-fistule digestive,aspiraţii gastroduodenale inadecvate
-pierderi în spaţiul III:ileus paralitic.
b.Hirschprung,presiune venoasă portală crescută,etc-semnificativă este prezenţa semnelor clinice de deshidratare fără scădere ponderală.

2.Pierderi cutanate şi pulmonare:
-perspiraţie insensibilă marcată: febră,şoc uleric,hiperventilaţia indiferent de cauză,tireotoxicoză,etc.
-transpiraţii excesive(mai ales la sei cu mucivisicidoză)
-arsuri(asociate cu pierderi proteice mari)

3.Renale -tubulopatii
-insuficienţă renală acută în faza poliurică
-uropatii obstructive după îndepărtarea obstacolului
-diureză osmotică importantă iatrogenă(exces de manitol), în diabetul zaharat,alimentaţie prăteică excesivă,etc.
-diabet insipid(hipofizar şi nefrogenic),boli renale cronice,hipopotasemie prelungită, hipercalcemie-diureză neosmotică
-insuficienţă suprarenală cu pierderi de sare(deficit de 21 hidroxilază,etc).
-terapie diuretică excesivă şi inadecvată

Precocitatea instalării SDA şi severitatea mai crescută la copilul şi mai ales la vîrstele mici este datorat în principal instabilităţii metabolismului hidroelectrolitic la această vîrstă, cu un turnover a apei de 25% din cantitatea totală de apă la sugar,faţă de numai 6% la adult. In plus la vîrsta de sugar şi copil mic există o incidenţă crescută a EDA, cauza principală a SDA la copil. Principalele particularităţi ale metabolismului hidroelectrolitic la sugar şi copilul mic:-conţinutul hidric(apa totală) mai mare cu cît vîrsta este mai mică(80% la prematur,78% la nou-născut,65% la 1 an,60% la adult) şi proporţia mai crescută a apei.

extracelulare(LEC): 50% la prematur şi 45 % la sugar faţă de 20% la adult;raportat însă la suprafaţa corporală nou născut şi sugarul au mai puţină apă disponibilă ca adultul + pierderi mari prin perspiraţie insensibilă.

-raportul suprafeţei corporale(de care depind pierderile insensibile) la greutatea corporală: 0,07 la nou-născut şi 0,02 la adult

-apa extracelulară poate fi epuizată de 3-4 ori mai repede la sugar decît la adult,sugarul are aportul zilnic de lichide 1/2 LEC, la adult doar 1/7

-imaturitatea funcţiilor de concentraţie renală la vîrstele mici,cantitatea mare a secreţiilor digestive,comparativ cu adultul.

Fiziopatologia SDA - pierderea de apă trebuie să fie importantă ($\geqslant$ 10% din greutatea corporală)pentru a apare perturbări metabolice severe. Primul sector şi cel mai important cantitativ sector afectat este LEC; survine reducerea volumului plasmatic şi deci a perfuziei tisulare,conducînd la un aport insuficient de oxigen la ţesuturi,cu predominenţă glicolizei anaerobe şi creşterea concentraţiilor de acid lactic=acidoză metabolică. Scăderea perfuziei renale(centralizarea circulaţiei cu vasoconstricţie renală) perturbă funcţia excretorie şi de reglare acidobazică renală rezultînd insuficienţa renală funcţională(cel puţin în primul stadiu) şi favorizează acidozei metabolice. Rezultă deci că în SDA severe survin două mari perturbări fiziopatologice: reducerea volumului plasmatic circulante insuficienţă circulatorie acută($\pm$ insuficienţă renală acută), cu acidoza metabolică(cu efectele sale defavorabile asupra metabolismului tisular) tulburări majore care vor trebui să fie corectate din primele etape ale terapiei.

Deshidratările acute pot fi clasificate în funcţie de importanţa pierderii ponderale şi în funcţie de compoziţia pierderilor anormale(raportul dintre pierderea de apă şi respectiv electroliţi).

A. In funcţie de severitate(% pierdere ponderală) 1. SDA-uşor:4-5% 2.SDA medie 6-9% 3.SDA sever 10%.La prematuri, nou-născuţi,distrofie gr.III,SDA apare la pierderi ponderale mai reduse:SDA uşor: 3%,SDA medie: 6%;,SDA severă peste 8%. Acelaşi lucru poate apare şi la obez (hidrolabilitate mare,grăsimea nu reţine apa) şi copilul mare(procentajul LEC = 20%

In funcţie de valorile Na^+plasmatic şi sectorul predominant:afectat:

-deshidratare hiponatremică: $Na_{pl} \leqslant 130$ mEq/l

-deshidratare hipernatremică $Na \geqslant 150$ mEq/l(predominent intracelulară)

-deshidratarea isonatremică(afectare a ambelor sectoare)

Tabloul clinic în sindromul de deshidratare acută diferă în funcţie de severitatea deshidratării şi în funcţie de sectorul hidric preponderent afectat:

Manifestări clinice în funcţie de severitatea deshidratării:

	Deshidratare uşoară	Deshidratare medie	Deshidratare gravă
Pierdere ponderală	4-5 %	6-9%	peste 10% (peste 15%=deshidratare foarte gravă)
Deficitul lichidian	40 - 50ml/kg	60-90ml/kg	100-120ml/kg
Semne clinice de deshidratare	-	prezente	severe
elasticitate cutanată	păstrată	diminuată:pliul cutanat se şterge lenes	pliu cutanat persistent
deprimarea fontanelei	-	+	++
înfundarea globilor oculari	-	+	++
hipotonia globilor oculari	-	+	+
uscăciunea mucoaselor	±	+	+
absenţa lacrimilor	±	+	+
sete	+	+	+
tensiune arterială	N	N sau scăzută	mult scăzută
puls periferic	frecvenţă şi amplitudine normală	tahicardie	slab tahicardie slab până la imperceptibil= =şoc hipovolemic
debitul urinar	N sau scăzut	oligurie	oligoanurie
respiraţie	N	amplă+tahipnee	amplă tahipnee
stare neurologică (conştienţă)	N	agitaţie sau letargie,iritabil	somnolenţă,obnubilare,comă

Deci semnele de deshidratare pot deveni evidente doar la o pierdere ponderală peste 5%,prezenţa acestor semne dar fără colaps şi/sau a tulburărilor de conştienţă=pierdere ponderală sub 10%,prezenţa tulburărilor importante ale stării de conştienţă ± convulsii, şi/sau şoc hipovolemic survenind la pierderi ponderale peste 10% şi mai ales peste 15%. Trebuie precizat că unele dintre semnele de deshidratare

(uscăciunea mucoaselor, sete, precocitatea colapsului, etc) depind în acelaşi timp de raportul dintre pierderile de Na şi apă(deshidratarea hiper, hipo şi izonatremică) şi deci de sectorul lichidian în principal afectat: extracelular(LEC) sau intracelular(LIC)

	Deshidratare izonatremică	Deshidratare hiponatremică	Deshidratare hipernatremică
Volumul LEC	scăzut	foarte scăzut	mult scăzut
Volumul LIC	păstrat	uşor crescut	mult scăzut
Raport pierderi Na/apă	egală	predominant Na	predominant apă

Semne clinice

Deshidratare celulară	Deshidratare extracelulară
Pierdere ponderală ++	Pierdere ponderală +
-sete ++	Sete absentă, refuză lichide
-uscăciunea mucoaselor(a feţei inferioare a limbii)	Pliul cutanat persistent
-infundarea globilor oculari	Deprimare fontanelă
-febră	Infundare şi hipotonie globi oculari
-oligurie	Oligurie - anurie
-semne neurologice: -agitaţie	Insuficienţa circulatorie periferică precoce: paloare
-torpoare, comă	-cianoză sau marmorare a extremităţilor care sînt reci, tahicardie, puls mic pînă la imperceptibilitate, alungirea timpului de recolorare cutanată
-hipertonie	
-convulsii	

Date paraclinice

A) Sînge: - hemoconcentraţie: creştere hematocrit şi protidemie
- ionograma sanghină: Na=aprecierea tipului de deshidratare(normal 132-145 mEq/l); K: normal; 3,7-4,5 mEq/l; cloruri: normal 98-100 mEq/l, uneori scade mult în predominanţă vărsăturilor; calcemia: risc de manifestări de hipocalcemie după corecţia acidozei şi rehidratare.
- echilibrul acidobazic: cel mai adesea survine acidoză metabolică de severitate variabilă, rareori alcaloză metabolică în vărsături incoercibile, sau iatrogene(exces de aport de $NaHCO_3$). Pot fi determinaţi: a) parametrii Astrup: pH sanghin(N =-7,35 -7,45) bicarbonaţi

(N=20-25 mEq/l); exces de bază: BE normală între plus şi minus 3, $PaCO_2$(N=40 mmHg); b) rezerva alcalină:(N=20-27 mEq/l);glicemie:posibilă hiperglicemie moderată(2-3g‰)în deshidratarea hipernatremică ± uşoară glicozurie,fără cetoză,hipoglicemie la atrepsici.

-osmolaritate plasmatică: mOsm/l=(Na^++K^+ în mEq/l)x 2 + $\frac{mg\%\ glucoză}{18}$ + $\frac{mg\%\ uree}{2,8}$ (N =275 - 295 m Osm/l)

-Determinarea intervalului anionic:(Na^+) - (Cl^- + HCO_3^-)=15± 5 mEq/l

B) Urină: a) diureza: menţinerea diurezei şi în deshidratările importante:diabet zaharat şi insipid,nefropatii cronice,etc.

-necesitatea reapariţiei diurezei(în SDA frecvent oligurie până la anurie) după 4-6 ore de terapie de rehidratare parenterală. In absenţa diurezei după acest interval: 1.dacă se menţine semne de SDA:creşterea ritmului piv; 2.dacă copilul este rehidratat:reducerea ritmului, cercetărea dacă nu a apărut insuficienţa renală acută organică.

b)pot apare poliurie şi glicozurie tranzitorie care dispar după rehidratare;

c)determinarea Na,K,urinar,densitate,osmolaritate,pH urinar=aprecierea funcţiei renale(ex.densitate peste 1020-1025, pH urinar ≤5 în timp ce copilul este în acidoză,natriureză,uree urinară/uree plasmatică > 10= funcţie renală normală

C) Alte investigaţii: hemoleucogramă

-coagulogramă: fibrinogen,trombocite,T.Howell,T.Quick,produşi de degradare ai fibrinei,factor VIII: în cazul survenirii coagulării intravasculare diseminate - investigaţii pentru diagnosticul etiologic al bolii declanşatoare a SDA.

Diagnosticul pozitiv poate fi precizat pe baza datelor anamnestice (căile de pierdere hidroelectrolitică,scădere ponderală rapidă 24-48 ore) şi semnelor clinice. Investigaţiile paraclinice precizează doar tipul SDA,severitatea perturbărilor metabolice, prezenţa complicaţiilor şi permite diagnosticul etiologic. Diagnosticul diferenţial este rareori necesar: ex.în unele deshidratări hipernatremice care realizează aspectul de encefalopatie metabolică(comă,convulsii),cu absenţa unor semne potente de SDA,(diferenţierea de encefalite,meningite, etc).

Complicaţii - survin ca o consecinţă a severităţii afecţiunii cauzale şi a SDA(pierderi ponderale > 15%),cît şi mai ales a unui diagnostic şi terapii tardive şi inadecvate. Unele complicaţii pot influenţa decisiv prognosticul vital şi funcţional.

a)complicaţii neurologice:1)convulsii:cel mai adesea prin hipernatremie: ex.la distrofici rehidrataţi cu soluţii prea hipotone sau cerce-

ţia prea rapidă a unei hipernatremii(scădere a valorilor Natremiei cu peste 10 mEq/l/zi),mai rar hipocalcemie(corecţie rapidă a acidozei) sau prin leziuni neurologice.

2)Leziuni neurologice:hematomul subdural(acut,s.acut,cronic) cel mai adesea consecinţa hipernatremiei; trombose venoase cerebrale,hemoragii parenchimatoase.

b)complicaţii renale:consecinţa hipovolemiei severe: 1) insuficienţă renală acută funcţională care în cazul unei agresiuni prea severe sau a terapiei tardive poate evolua spre o insuficienţă acută renală organică oligoanurică(de urmărit pentru diferenţierea raporturilor U/P pentru osmolaritate,ureo,Na urinar,raport Na/K urinar,creatininä; 2)bromboză venă renală mai ales la n.născut şi sugarul mic; 3)necroză corticală şi/sau papilară renală.

De menţionat că numeroase dintre complicaţii sînt iatrogene: edemul cerebral acut din acidocetoza diabetică tratată cu doze prea mari de bicarbonat de Na şi/sau soluţii hipotone, hipokaliemie prin corecţia acidozei,etc.

Tratamentul este o mare urgenţă,trebuind să fie instituit chiar de la nivelul primei unităţi sanitare unde a fost diagnosticat, pe parcursul transportului spre spital înaintea obţinerii datelor paraclinice la copilul spitalizat.

Modalităţile de aplicare a rehidratării depind de severitatea EDA:

I.Deshidratare uşoară(scădere ponderală sub 5%) şi medie(pierdere ponderală 6 -9%): în general pe cale orală; excepţie vărsăturile incoercibile,anorexie extremă, tulburări grave ale stării de conştienţă de altă etiologie= în aceste cazuri rehidratare parenterală.Soluţia pentru administrare orală(cu biberonul, linguriţa,eventual prin gastrocliză): soluţia Gesol recomandată de OMS şi care conţine la 1 litru soluţie: glucoză 20 gr,NaCl=3,5g,KCl=1,5g,$NaHCO_3$=2,5g adică 90 mEq de Na, 20 mEq de K şi 30 mEq de HCO_3^- . Conţinutul unui pachet de pulbere de Gesol se dizolvă într-un litru de apă fiartă şi răcită; trebuie să se administreze rece deoarece poate produce greaţă şi vărsături; cantitatea administrată:deshidratare uşoară 50 ml/kg în primele 4 ore;deshidratare medie: 100 ml/kg în 6 ore(Nelson 1987). Ulterior în funcţie de evoluţia clinică şi etiologie în cazul evoluţiei favorabile se poate trece la regimul dietetic al bolii diareice acute sau la regimul corespunzător vîrstei.In cazul necesităţii administrării dietei hidrice pe 24 ore,cantitatea de gesol nu va depăşi 130-150 ml/kg./zi.

II.Deshidratarea severă(scădere ponderală cu ≥ 10% din greutate)=rehidratare pe cale endovenoasă prin perfuzie i.v.

Principii de terapie hidroelectrolitică în SDA:

1.-Menţinerea pe cît posibil a izoosmolarităţii sîngelui evitîndu-se corectările prea rapide ale dezechilibrelor hidrice şi electrolitice.

2.-Hipovolemia,element central al deshidratărilor severe,necesită o terapie rapidă şi eficace,inaintea instalării unor leziuni anoxice cerebrale,renale sau a şocului ireversibil.

3.-Decelarea precoce şi urmărirea evoluţiei unor semne clinice evocatoare ale insuficienţei circulatorii periferice din cursul deshidratărilor acute:

4.-Utilizarea pentru hidratare a unor soluţii cu o osmolaritate cît mai apropiată de normal mai ales cînd cantităţile administrate sînt mari. 5.- Tratamentul precoce al acidozei metabolice importante(pH≤ 7,2)pe baza investigaţiilor de laborator prin administrarea fracţionată a cantităţii totale de $NaHCO_3$ calculate.

6.-Monitorizarea stării clinice, a curbei ponderale, a diurezei şi prin ionogramă sanghină şi urinară(în unele situaţii particulare) şi a parametrilor Astrup, a evoluţiei copilului supus terapiei hidroelectrolitice parenterale dirijate, care în funcţie de situaţiile nou survenite, trebuie să fie adaptate pe parcurs.

Reguli de administrare parenterală de K: 1.nu se administrează K cînd circulaţia sanghină este deficitară(şoc). 2.Raport K-acidoză: scăderea pH sanghin cu 0,1 se însoţeşte de o creştere a valorilor kaliemiei cu 0,6 mEq/l; K se administrează doar după combaterea acidozei severe. 3.Aportul de K în soluţiile perfuzabile numai după apariţia diurezei. 4.Soluţiile perfuzabile pot conţine K numai într-o concentraţie maximă de 40 mEq/l(cel mai bine concentraţia 20 mEq/l). 5.Indiferent de mărimea deficitului de K, nu se va administra o cantitate peste 3 mEq/kg/zi, urmînd ca întreg deficitul să fie acoperit în 3-4 zile(şi chiar mai lent). 6.Raportul K= aport glucoză: - aport important de glucoză fără K - scădere a kaliemiei, periculoasă mai ales la distrofici; - aportul de K dar fără glucoză - pericol de hiperkaliemie.

Administrarea de Mg^{++} în cursul reechilibrării h.e. din deshidratările acute(există un deficit de Mg la sugarii cu distrofie şi rahitism, agravat mai ales în diareele mai prelungite),în reexpansiunea LEC prin p.i.v.=hipomagneziemie de "diluţie".

Doza: 1 mEq/kg/zi(numai după reluarea diurezei)

Soluţia de sulfat de Mg 20%: 1 ml= 3 mEq Mg^{++}

Schemele de rehidratare sînt: a)standard,utilizabile şi în servicii fără posibilităţi de efectuare a ionogramei; b) în funcţie de datele ionogramei sanghine. Există multiple scheme de rehidratare parenterală la copil, prezentîndu-se schema standard de rehidratare după Thieffry, utilizată cu rezultate deosebite în clinicile de Pediatrie din Iaşi. In plus în funcţie de datele ionogramei sanghine şi a parametrilor Astrup (sau rezerva alcalină) schema poate fi corectată în cazul evidenţierii unor dezechilibre electrolitice majore.

Etapele rehidratării standard:

I. Urgenţa majoră este reprezentată de combaterea colapsului şi acidozei metabolice,principalele tulburări fiziopatologice din cursul SDA severe:

a)combaterea colapsului: administrarea în primele 15 minute direct cu siringa i.v.(sau perfuzie cu ritm rapid) de soluţii monomoleculare: (Dextran 70 în ser fiziologic 10-15 ml/kg corp(sau nr. ml=procentul scăderii ponderale). Mai pot fi utilizate: albumină umană sol.5%, plasmă, sînge(în cazul unei anemii severe concomitente) în aceeaşi cantitate sau la nevoie ser fiziologic sau soluţie Ringer 20 ml/kg corp în 30 minute.

b) pentru acidoza metabolică: bicarbonat de Na 14%=soluţie 1/6 molar 15 ml/kg corp în piv de 45-60 minute,echivalînd cu 2,5 mEq/kg corp. In cazul utilizării de $NaHCO_3$ 42‰,soluţie hipertonă, se va dilua în părţi egale cu glucoză 5%, dat fiind riscul hiperosmolarităţii.

II.Administrarea în prima zi doar a 1/2 din pierderi,pentru a nu surveni hiperhidratarea,cantitate ce va acoperi primele 4 ore de piv. De la ora 1 pînă la ora 4 soluţia perfuzabilă va conţine în părţi egale ser fiziologic(NaCl 9‰) şi glucoză, reprezentînd în total diferenţa între 1/2 din pierderi şi cantităţile administrate deja în prima oră:pct I a şi b.(se utilizează soluţie de glucoză 5% izotonă).

III. Administrarea raţiei de întreţinere formată din : 100 ml glucoză 5% kg corp,soluţie molară de NaCl 58,5‰ 4-5 mEq/kg,KCl soluţie molară 74‰ 4-5 mEq/kg şi calciu gluconic soluţie 10% 1 mEq/kg(soluţia conţine 0,5 mEq calciu/1 ml).

Această soluţie se împarte în 2 părţi egale, prima perfuzată în următoarele 8 ore şi a doua jumătate în restul de 12 ore pînă la 24 ore. In cazul cînd SDA cedează şi se produce o ameliorare netă a stării generale, se poate reduce durata perfuziei şi sub 24 ore şi să se administreze lichide doar p.os sau să se menţină administrarea concomitentă i.v. şi p.os(compoziţia lichidelor administrate p.os depinde de etiologia SDA: ex. alimentaţia de tranziţie în cazul bolii diareice

Dacă persistă pierderi hidroelectrolitice anormale şi după instituirea piv se poate suplimenta cantitatea perfuzată cu 20-30 ml/kg dintr-o soluţie cu compoziţia utilizată la raţia de menţinere. Schema standard aduce un aport de 9,5 mEq/Kg. de Na,iar prin rehidratare sugarul poate avea o creştere ponderală de 7-8% din greutatea de la internare(dacă bineînţeles pierderile au fost apreciate corect). In cazurile cînd a putut fi investigată ionograma sanghină şi echilibrul acidobazic,corecţia schemei se face astfel:

1) pentru terapia acidozei metabolice: cantitatea totală de mEq HCO_3^- necesari = greutatea x EB x 0,3 sau mEq de HCO_3^- =greutatea x(20-RA determinată)x 0,3. Dincantitatea calculată se scad nr.de ml $NaHCO_3$ administraţi iniţial, iar diferenţa se va administra în 1-2 ore(fără a depăşi pe priză 2-3 mEq $NaHCO_3$/kg corp).

2) pentru Na: se ţine cont de tipul de deshidratare(valori după Finberg):

	Na <130 mEq/l	Na=132-145 mEq/l	Na >150 mEq/l
Necesar Na	12-15-18 mEq/kg	8-12 mEq/kg	5-8 mEq/kg

Deficitul de Na mai poate fi calculat: mEq Na=(140-Na determinat) x x G x 0,6) fiind repartizat pe 36-48 şi chiar 72 ore şi adăugat la necesităţile de Na zilnice(pct.III). Pentru cazurile cu hipernatremie trebuie avut în vedere ca scăderea valorilor natremiei să nu fie peste 1o mx.15 mEq/l pe zi, existînd altfel pericolul producerii edemului cerebral acut şi deci a manifestărilor neurologice de tipul convulsiilor.

In cazul dezechilibrelor majore ale ionogramei şi parametrilor Astrup este necesară monitorizarea lor la 8-12 ore interval.

Ritmul perfuziei: nr.picături/minut = $\frac{\text{nr.ml soluţie x 20}}{\text{nr.minute}}$

O atenţie deosebită, trebuie acordată terapiei hidroelectrolitice în două situaţii particulare:

1) rehidratarea la nou născut şi mai ales la prematuri, la care cele două riscuri majore de evitat sînt hiperhidratarea şi hipoglicemia (necesitatea menţinerii unei glicemii între 40-90 mg%,prin monitorizarea repetată a glicemiei).

- în cazul prezenţei colapsului: 1o- 2o ml/kg sol NaCl 9‰, sau sînge proaspăt în 3o - 6o minute, urmate de combaterea acidozei metabolice cu $NaHCO_3$ sol 14‰ 1-2 mEq/kg corp în 1o-15 minute(apoi reevaluare acidobazică). Cantitatea de lichide în primele 4 zile de viaţă nu va depăşi în medie 6o ml/kg/zi, ajungînd la 1oo ml/kg/zi în ziua a 7-a. In perfuzia cu glucoză 5%,eventual înlocuită cu glucoză 1o% în cazul tendinţei la hipoglicemie, se adaugă Na= 2-3 mEq/kg/zi,K =1-2 mEq/kg.

zi şi Calciu gluconic = 1-2 ml/kg.Cantitate de lichide depinde de o serie de parametri: Na ≤130 mEq/l,creştere ponderală în primele 3 zile de viaţă, eventual edeme periferice, cu o hemodinamică periferică normală şi menţinerea unei diureze corespunzătoare = restricţie lichidiană şi respectiv: Na > 150 mEq/l, scădere ponderală peste 15% din greutatea la naştere,prezenţa semnelor de deshidratare, dar cu menţinerea unei diureze reduse = aport suplimentar de lichide. Ritmul mediu de aport hidroelectrolitic la n.născut este de 3-4ml/kg/corp/oră.

b) La sugarul cu distrofie avansată la care SDA reprezintă o cauză majoră de deces. La distroficul cu edeme episoadele de diaree antrenează o pierdere importantă de Na care agravează hiperhidratarea celulară, fuga K şi Mg. In plus frecvent se menţine poliuria şi natriureza cu toată deshidratarea şi hiponatremia.

Intre obiectivele terapiei deosebit de importante sînt:

- combaterea colapsului:perfuzii cu plasmă sau sînge dacă este anemie
- corecţia treptată a hiponatremiei şi hipoosmolarităţii plasmatice ce întreţine hiperhidratarea celulară, aportul lichidian trebuind să nu depăşească 120-130 ml/kg/zi) în primele 1-2 zile şi mx.150 ml/kg/zi ulterior.
- necesitatea unui aport proteic precoce(2-3/kg/zi)sub forma unui preparat de lapte delactozat(ex. Al 110) în cantităţi mici administrat chiar din primele zile, crescînd treptat cantitatea şi reducînd cantitatea de lichide perfuzate. Soluţiile i.v. de aminoacizi nu sînt mai eficace(Huault 1989), avînd indicaţii foarte ferme doar în cazul intoleranţei gastrice sau a meteorismului abdominal persistent.

INSUFICIENTA RESPIRATORIE ACUTA LA COPIL

Definiţie. Insuficienţa respiratorie acută (IRA) este o stare patologică a organismului, brusc instalată, provocată de o alterare brutală a gazelor respiratorii. Definiţia clasică a IRA a fost dată de Brauer şi Knipping: "IRA este starea patologică în care respiraţia nu mai este capabilă de a realiza o saturare normală cu oxigen a sîngelui şi o eliminare de CO_2 suficient de mare, pentru menţinerea compoziţiei sîngelui la un nivel corespunzător necesităţilor organismului".

Etiologia insuficienţei respiratorii acute la copil (IRA)

1. IRA de natură nervos centrală
a) leziuni anatomice: -infecţii (meningite, encefalite, poliomielită, turbare, tetanos, abces cerebral); -tumori; -traumatism ± hemoragie intracraniană
b) depresiune funcţională centru respirator: -scăderea sensibilităţii la CO_2 (hipercapnii cronice); -intoxicaţii: barbiturice, anestezice, etc; -ischemii sistemice (severe (colaps sever); -imaturitate centru respirator = prematuri, apnee de somn

2. Factori mecanici şi nervoşi periferici: a) obstrucţii căi respiratorii superioare: corpi străini, stenoze şi paralizii laringiene, plăgi, tumori, laringite severe, laringospasm, traheită membranoasă bacteriană, traheomalacie, abces laterofaringian sau esofagian, sindrom Pierre Robin.
b) limitarea mecanică a respiraţiei
-deformaţii toracice grave, fracturi costale, intoxicaţii cu stricnină, HIN
-paralizii muşchii respiratori: poliomielită, botulism, miastenie, traumatism medular, boli degenerative miozite, miopatii

3. IRA de origine bronhopulmonară
a) leziuni alveolare difuze din sindromul de detresă respiratorie de tip adult: septicemie, edem pulmonar, lezional (intoxicaţii, viroze pulmonare, neurogenic, etc.), embolii pulmonare, etc. b) tulburări de ventilaţie: - de tip obstructiv: astm bronşic, bronşiolita, pneumonii virale edematoase, obstrucţii traheobronşice (corpi străini, tumori şi adenopatii mediastinale, arcuri vasculare anormale, bronhomalacie)
-de tip restrictiv: revărsate aerice şi lichidiene, pleurale, mediastinale, pneumonii, atelectazii, tumori pulmonare, mucoviscidoză
c) tulburări de difuziune, prin membrana alveolocapilară: -fibroze pulmonare, embolii şi rezecţii pulmonare; - bloc alveolo-capilar, boala membranelor hialine, etc.
d) tulburări de perfuzie: -hipertensiune pulmonară primitivă şi secundară malformaţiilor congenitale cardiace cu şunt stg.-dr. crescut ± insuficienţă cardiacă.
-cardiopatii congenitale cu şunt dreapta -stg., anevrisme arteriovenoase intrapulmonare, etc.

-hernie şi eventraţie diafragmatică,
meteorism abdominal,ascită masivă
-iritaţii şi paralizii nerv frenic
(mai ales la naştere),etc.

Clasificarea fiziopatologică a IRA:

1.Hipoxie hipoxică Barcroft:arterializare insuficientă a sîngelui la plămîni = echivalentul IRA pneumogene:
a)scăderea tensiunii O_2 în aerul inspirat: A.altitudine mare B.viciarea aerului cu gaze toxice
c)tulburări de difuziune
d)scurt circuit vascular intrapulmonar
e)tulburări de ventilaţie:
-tulburări de distribuţie
-hipoventilaţia alveolară

2.Hipoxia anemică Barcroft:capacitate redusă de transport a sîngelui pentru O_2:a)anemii severe;b)intoxicaţii cu CO;c)intoxicaţii cu toxice methemoglobinizante (toluidina,nitriţi,anilina) sau sulfhemoglobinemii (fenacetina)

3.Hipoxie stagnantă:scăderea vitezei de transport a O_2 de la nivel pulmonar la ţesuturi:a)insuficienţă cardiacă;b)colaps cardiovascular;c)şoc chirurgical

4.Hipoxie histotoxică:blocarea proceselor respiratorii tisulare=blocarea enzimelor oxidative tisulare:
a)intoxicaţii cu cianuri,barbiturice,morfină,alcool,etc.
b)tulburarea schimburilor gazoase tisulare în edeme de diferite etiologii: renal,cardiac,metabolic,alergic,etc.

Pentru a defini IRA trebuie să fie precizate:
a)originea extrapulmonară sau pulmonară
b)acută,cronică sau acutizată
c)potenţială,latentă sau manifestă
d)complicată cu acidoză sau alcaloză(compensată,subcompensată sau decompensată)

Fiziopatologia insuficienţei respiratorii acute

A.Tulburarea metabolismului gazelor respiratorii este reprezentată:
a)hipercapnie: normal $PaCO_2$=35-45mmHg
-uşoară=46-70mmHg
-gravă(cu risc de encefalopatie respiratorie)=peste 70mmmHg
b)hipoxemie (scăderea saturaţiei în O_2 în sîngele arterial
-valori normale în sîngele arterial:PaO_2=95-100mmHg;-hipoxemie importantă=PaO_2 sub 60mmHg:hipoxemie severă care reclamă terapie de urgenţă

PaO_2 sub 45mmHg; - hipoxemie cu risc acut letal=PaO_2 sub 35mmHg
c)asfixia= asociere a hipercapniei cu hipoxemia
Consecinţele fiziopatologice ale hipercapniei:
1.asupra respiraţiei: a)creştere a frecvenţei şi amplitudinii respiraţiei prin acţiune directă pe centrul respirator; cînd $PaCO_2$ este peste 55mmHg- deprimare a respiraţiei; b)creştere a secreţiilor bronhopulmonare, prin creşterea TA în artera pulmonară, care la rîndul lor prin acumulare şi dificultăţile de eliminare vor accentua şi mai mult hipercapnia (cercul vicios Cournand)
2.asupra circulaţiei: creşterea TA şi bradicardie (activarea centrilor vasoconstrictori din trunchiul cerebral; în stadiul avansat:hipotensiune şi prăbuşire circulatorie.
3.asupra SNC: a)tulburări senzoriale pînă la coma hipercapnică(narcoza cu CO_2) prin acţiune directă pe scoarţa cerebrală; b)CO_2 este cel mai puternic vasodilatator cerebral - creştere a presiunii LCR
4.actiuni diverse: a)acţiune vasodilatatoare pe metarteriole şi capilare= congestia tegumentelor şi transpiraţii profuze; b)creşterea secreţiilor acide: urină, suc gastric; c) acidoza respiratorie = agravare a tulburărilor metabolice celulare. Mecanisme compensatorii ale acidozei respiratorii : renale:creşterea eliminărilor H^+ şi a sintezei de NH_3H^+ eliminat ca NH_4Cl.

Consecinţele fiziopatologice ale hipoxemiei: depind de gradul, durata şi viteza de apariţie a depleţiei de O_2 şi sensibilitatea diferită a diferitelor organe (creer, cord, vasele pulmonare, etc.)
1.suferinţa miocardului: a)tahicardie; b)tulburări de ritm pînă la fibrilaţia ventriculară c)stop cardiac
2. SNC- cel mai sensibil la lipsa de O_2: a)tulburări în activitatea scoarţei; b)tulburări ale activităţii nucleilor cenuşii bazali: agravare a tulburărilor funcţionale cardiorespiratorii.
3.suferinţa renală, puţin manifestă, uneori apare tardiv şi se poate instala insuficienţa renală acută anurică = tubulonecroză din rinichiul de şoc.
4.metabolic: perturbarea ciclului Krebs din mitocondrii în condiţiile menţinerii glicolizei în citosol; producerea acidozei metabolice.
5.diverse: a)stimulent al centrului respirator la cei cu hipercapnie cronică: administrarea intempestivă şi necontrolată de O_2 poate induce stopul respirator b)hipertensiune în mica circulaţie c)leziuni hepatice în hipoxemia severă şi prelungită

B.Fiziopatologia I.Resp.ac.pneumogene: forma predominentă la copil.

a) IRA prin tulburare de distributie (cea mai frecventă)= IRA parţială Rossier (tipul I de IRA).Apare în : bronhopneumonii, bronşiolită, astm bronşic,sechele pleurale întinse, atelectazii, etc.Cauza:alterarea raportului între ventilaţie şi perfuzie. Rezultă scădere PaO_2 şi valori normale sau scăzute ale $PaCO_2$.Hipoxemia este ameliorată la efort mediu.

b) IRA prin hipoventilaţie alveolară (tipul II de IRA)=forma cea mai gravă. Apare în: tulburările nervos centrale, sindrom obstructiv sever (corpi străini,astm bronşic sever, edem pulmonar acut, etc.Apare scădere a PaO_2 şi creştere a $PaCO_2$. Mecanism compensator parţial: efectul Bohr: disocierea mai puternică a curbei oxihemoglobinei în condiţii de hipercapnie şi acidoză locală.

c) IRA prin tulburări de difuziune = rareori cauză unică pentru IRA. Mecanisme: 1.scăderea suprafeţei de schimb = reducere a timpului de contact aer sînge sub 0,35 sec: distrucţii masive de ţesut pulmonar, embolie pulmonară, fibroze interstiţiale,etc;
2.blocul alveolo-capilar (pneumonozele Brauer) prin modificarea barierei aer - sînge; edem pulmonar, boala membranelor hialine,hemoragii pulmonare difuze,etc.
Gazele sanghine: PaO_2 şi SaO_2 sînt scăzute, scăderea se accentuiază în efort, dar se reduce în oxigen pur; există hipertensiune în circulaţia pulmonară, neamelioratăde hiperoxie; $PaCO_2$ este N sau scăzută.

d) IRA pneumogenă prin scurtcircuit vascular intrapulmonar: 1.pe căi anatomice normale :pneumonii, atelectazii etc.
2.căi patologice: anevrisme arteriovenoase intrapulmonare.Gazele sanghine: PaO_2 şi SaO_2 scăzute şi neinfluenţate de efort şi hiperoxie, $PaCO_2$ scăzută prin hiperventilaţie, presiunea în artera pulmonară este normală.

In bolile pulmonare cel mai frecvent este o asociere a unora dintre cele patru forme fiziopatologice.

Simptomatologia insuficienţei respiratorii acute:

1.Sindromul respirator: este manifest în IRA de origine pulmmonară şi poate fi minim sau chiar absent în formele extrapulmonare (ex. hipoventilatia pulmonară severă din poliomielită, etc):

a)Dispneea:- subiectiv la copilul mare =senzaţia de efort respirator; -obiectiv=prezenţa sindromului de "luptă"(participarea activă a muşchilor respiratori accesori) şi se manifestă prin: - bătăi ale aripilor nasului; -"geamăt expirator" la sugarii cu bronhopneumonie; - tiraj intercostal, supra sau substernal după sediul obstacolului;
Tipuri principale de dispnee:

-dispnee obstructivă cu bradipnee (poate fi cu tahipnee la sugari),cu important sindrom de luptă şi mai ales tirajul suprasternal;
-dispnee cu tahipnee (detresa respiratorie), asociată sau nu şi cu semne de insuficienţă cardiacă, de etiologie pulmonară sau extrapulmonară
-dispneea "sine materia" - modificări de ritm şi amplitudine a respiraţiei dar cu absenta sindromului de luptă, examen cardiopulmonar normal,etiologie: intoxicaţii, afectarea SNC(hipertensiune intracraniană, traumatism, sindrom convulsiv, etc.),metabolice (acidoză, deshidratare diabet,intoxicaţie cu aspirină,şoc,etc.) b)Tahipneea - prin hipercapnie. La comatoşi şi în fazele avansate apare respiraţia Cheyne-Stokes, Kusmaul,Biot,apoi apnee;c)Cianoza - datorată hipoxemiei,traduce în general o scădere a SaO_2 sub 85%; excepţie: cianoza este discretă sau nu apare la marii anemici la care nu se poate atinge pragul celor [illegible] de Hb redusă c) Dispariţia tusei cu accentuarea hipercapniei induce încărcárea traheobronşică (bronhoplegie edematoasă), semn de mare gravitate.

2.Sindromul cardiovascular:
a) - initial hipertensiune arterială apoi hipotensiune şi în final colaps.
b) - tahicardie sinusală, în fazele finale bradicardie (grav)
c) - tulburări de ritm cardiac pînă la fibrilatie ventriculară
- în bronhopneumopatiile severe: cord pulmonar acut

3.Sindromul neuropsihic (Encefalopatia respiratorie)
a)- prin hipoxemie: agitaţie psihomotorie, tulburări de memorie,nelinişte, incoordonare motorie, tulburări de vedere, mai tardiv somnolenţă,convulsii, comă,moarte
b) -prin hipercapnie: cefalee intensă, depresiune mintală,somnolenţă, tremurături musculare, comă (carbonarcoza) - moarte
- Ex.F.O.: edem papilar datorită edemului cerebral acut
- EEG: suferinţă cerebrală globală; activitate lentă difuză.

4.Manifestări clinice asociate:
a)tegumente roşii şi calde, transpiraţii profuze (cele mai fidele pentru hipercapnie)
b)semne digestive: -inapetenţă;- hipersecreţie gastrică acidă, dilataţie acută de stomac, ileus paralitic
c)manifestări renale: oligurie, pH urinar acid (compensator al acidozei), în formele severe şi prelungite la insuficienţă renală acută funcţională şi chiar organică.

Diagnosticul IRA

1.Clinic: elementele de bază, datele paraclinice o pot confirma şi a-precia severitatea şi mecanismele etiopatogenice.

2.Explorarea funcţională respiratorie:

- stabilirea tipului disfuncţiei ventilatorii externe:

a)restrictive:-CVA şi CPT scăzute
-VR şi CRF: N sau uşor scăzute
-VEMS/CVA: normal(peste 75-80%)

b)obstructive: CVA: normală
-CPT,VR,VR/CPT=crescute
- scădere a complianţei statice şi dinamice
-scădere VEMS şi VEMS/CVA%

c)mixtă: asocierea lor

-aprecierea rezervelor funcţionale resp.
-precizarea unor mecanisme inductoare(testele farmacodinamice)

3.Analiza gazelor sanghine:

4.Studiul echilibrului acidobazic:

5.Precizarea tipului de IRA:

a)manifestă sau latentă (oxigenare normală în repaus şi scade în efort

b)compensată prin mecanisme compensatorii, ex.renale în acidoza respiratorie) sau decompensată

6.Precizarea consecinţelor cardiovasculare eventuale (cordul pulmonar acut sau cronic?

Diagnosticul diferenţial 1.Se referă în principal la precizarea cauzei declanşatoare a IRA (infecţie, corpi străini,malformaţii,etc.) 2.IRA cu insuficienţă respiratorie cronică acutizată element important prognostic şi terapeutic (ex.precauţiile pentru oxigenoterapie în I.R.Cr); 3.-Diagnosticul diferenţial al dispneei de cauză respiratorie cardiovasculară,etc.,sau dispneee"sine materia din acidoza metabolică; 4.Diagnosticul diferenţial al cianozei: de etiologie respiratorie,cardiovasculară,hemoglobinoză M , methemoglobinemie, etc.

Sensibilitatea deosebită la hipoxemie a numeroase organe şi apariţia de leziuni ireversibile în cazul prelungirii acestsia, impun o terapie cît mai promptă pentru restabilirea homeostaziei gazelor sanghine concomitent cu precizarea elementelor diagnosticului diferenţial.

Tratament Principalele obiective:

I.Asigurarea libertăţii (permeabilităţii) căilor aeriene
II.Inlocuirea mişcărilor ventilatorii absente sau ineficiente
III.Înlăturarea obstacolelor care împiedică expansiunea pulmonară
IV.Creşterea presiunii parţiale a oxigenului în serul respirat
V.Stimularea activităţii centrilor respiratorii deprimaţi
VI.Corectarea tulburărilor acido-bazice

III.Tratamentul etiologic şi al altor tulburări fiziopatologice aso-
ciate.

1.A.Dezobstrucţia mecanică a căilor respiratorii

1,Obstacole supraglotice: a)- poziţia bolnavului (drenaj postural)din
cauza pericolului aspiraţiei conţinutului gastric
b)hiperextensia moderată a capului,ridicare uşoară a umerilor deasupra
nivelului patului
c)împingerea înainte a mandibulei (manevra Esmarch-Heiberg)
d)curăţirea şi aspiraţia faringelui de secreţii
e)intubaţia oro-faringiană cu tub(canulă) Guedel
f)intubaţie nazotraheală - cu sonde fără balonaş la comatoşi, cu hi-
persecreţie bucofaringiană, mai ales cînd au trismus
2.Obstacole glotice: a) - intubaţie orotraheală ...
c)traheostomie c)cricotirotomie(cînd celelalte nu sînt posibile)
3.Obstacole subglotice:a)tuse naturală dirijată sau b)tuse naturală
provocată (tehnica Radignan)
c)aspiraţie traheobronşică a secreţiilor pe tubul endotraheal sau prin
traheostomie după o ventilaţie cu O_2 100%
d)bronhoaspiraţie prin bronhoscopie; e) traheostomie

B.Dezobstrucţia medicamentoasă

a.bronhodilatatoare: - simpaticomimetice, teofilina; nu atropină (!)
b.aerosoloterapie: valoarea în funcţie de mărimea particulelor -peste
4 microni: rămîn în cavitatea bucală; -3-8 microni: trahee şi bronhii
principale; - 1-3 microni: ajung în bronşiole; -0, 3-1 micron: în al-
veole
-detergenţii: Alevaire;-propilen-glicol sol.10%;apa distilată şi sol.
NaCl 3% (mai puţin utilizate azi)
-mucolitice: noracetilcisteina (Mucosolvin)
-enzime proteolitice: alfachemotripsina
c.expectorante: KI, CaI_2 d)antispumigene (în edem pulmonar): alcool
96% 2-4 ml în barbotorul de oxigen

II.Poate fi realizată prin:

1.Metode manuale: utilizează aerul atmosferic (metodele Silvester,
Broch, Holger Nielsen, etc.)Indicaţii: cînd nu sînt posibile manevre
care folosesc aerul expirator (eficienţă redusă ,foarte rar utilizate

2.Metode care utilizează aerul expirator: -respiraţie gură-gură,-res-
piraţie gură-nas,-respiraţie gură-mască,- respiraţie gură-canulă fa-
ringiană (tubul Safar)

Condiţii de eficienţă: Inconveniente:
-permeabilitatea căilor aeriene -pătrunderea aerului în stomac

VII.Tratamentul etiologic şi al altor tulburări fiziopatologice asociate.

I.A.Dezobstrucţia mecanică a căilor respiratorii

1.Obstacole supraglotice: a)- poziţia bolnavului (drenaj postural) din cauza pericolului aspiraţiei conţinutului gastric

b)hiperextensia moderată a capului, ridicare uşoară a umerilor deasupra nivelului patului

c)împingerea înainte a mandibulei (manevra Esmarch-Heiberg)

d)curăţirea şi aspiraţia faringelui de secreţii

e)intubaţie oro-faringiană cu tub (canulă) Guedel

f)intubaţie nazotraheală - cu sonde fără balonaş la comatoşi, cu hipersecreţie bucofaringiană, mai ales cînd au trismus

2.Obstacole glotice: a) - intubaţie orotraheală ...

b)traheostomie c)cricotirotomie (cînd celelalte nu sînt posibile)

3.Obstacole subglotice: a)tuse naturală dirijată sau b)tuse naturală provocată (tehnica Radignan)

c)aspiraţie traheobronşică a secreţiilor pe tubul endotraheal sau prin traheostomie după o ventilaţie cu O_2 100%

d)bronhoaspiraţie prin bronhoscopie; e) traheostomie

I.Dezobstrucţia medicamentoasă

a.bronhodilatatoare: - simpaticomimetice, teofilina; nu atropină (!)

b.aerosoloterapie: valoarea în funcţie de mărimea particulelor -peste 8 microni: rămîn în cavitatea bucală; -3-8 microni: trahee şi bronhii principale; - 1-3 microni: ajung în bronşiole; -0, 3-1 micron: în alveole

-detergenţii: Alevaire; -propilen-glicol sol.10%; apa distilată şi sol. NaCl 3% (mai puţin utilizate azi)

-mucolitice: noracetilcisteina (Mucosolvin)

-enzime proteolitice: alfachemotripsina

c,expectorante: KI, CaI_2 d)antispumigene (în edem pulmonar): alcool 96% 2-4 ml în barbotorul de oxigen

II.Poate fi realizată prin:

1.Metode manuale: utilizează aerul atmosferic (metodele Silvester, Sloch, Holger Nielsen, etc.) Indicaţii: cînd nu sînt posibile manevre care folosesc aerul expirator (eficienţă redusă, foarte rar utilizate

2.Metode care utilizează aerul expirator: -respiraţie gură-gură, -respiraţie gură-nas, -respiraţie gură-mască, - respiratie gură-canulă faringiană (tubul Safar)

Condiţii de eficienţă: Inconveniente:

permeabilitatea căilor aeriene -pătrunderea aerului în stomac

-prevenirea căderii limbii
-evitarea refluării conţinut gastric
-inconvenient igienic,psihologic
-pericolul infectării sau intoxicării reanimatorului

3.Metode mecanice:

a. -aparate neautomate cu insuflare mecanică de aer atmosferic simplu sau amestecat cu O_2:
-mască şi balon Ruben, Ambu; -mască şi burduf "Resustator" Dräger, etc
b.-ventilatoare automate:
-aparate cu acţiune externă ("plămînul de oţel")
-aparate ce acţionează prin balansul corpului (patul basculant Eve)
-aparate ce acţionează prin insuflaţie: - volumetrice; - manometrice;
-cu timp şi debit constant şi presiune variabilă
Ventilaţia artificială: asistată(respiraţia iniţiată de bolnavi nu este suficientă) sau controlată (absenţa oricăror mişcări respiratorii)

III.1.Suprimarea cauzelor de distensie abdominală:
- evacuarea ascitei
- tratamentul meteorismului
-aspiraţie gastrică în dilataţia acută de stomac
2.evitarea poziţiilor care îngreunează respiraţia: decubitul lateral, ventral, poziţia Trendelenburg
3.evacuarea revărsatelor gazoase (pneumotorax, pneumomediastin) sau lichidiene (hidrotorax, hemotorax,chilotorax,pleurezii)

IV.Indicaţiile oxigenoterapiei:
-PaO_2 între 50 şi 70 mmHg = în funcţie de starea clinică
-PaO_2 sub 50 mmHg = indicaţie absolută
Cînd nu este posibilă determinarea PaO_2 indicaţia oxigenoterapiei şi urmărirea efectelor sale: urmărirea evoluţiei cianozei.PaO_2 trebuie menţinută între 60 şi 100 mmHg, peste PaO_2 de 150 mmHg apar efectele toxice.
Modalităţi de oxigenoterapie: a)-discontinuă:(10-15 minute,pauză,repetare) eficacitate mai redusă efecte toxice minime.b)continuă: eficacitate mare,pericolul efectelor toxice.
Sindromul de hiperoxie (oxigenare intensă şi de durată):
- dureri musculare, tremurături, parestezii, cefalee, vertije, somnolenţă, convulsii, - semne circulatorii: bradicardie şi scăderea TA (f. important)
- iritaţie traheală, leziuni pulmonare ("pneumonie de oxigen")
- fibroplazie retrolentală la prematuri
Indicaţii speciale: oxigenoterapia hiperbară în şoc, boala membranelor hialine, intoxicaţie cu CO, infecţii cu anaerobi, etc.

rosibilităţi de administrare a O_2:
- sondă nazofaringiană: concentraţie O_2 30-40%
- mască facială (greu suportată) de copil
- incubator: concentraţia O_2 pînă la 50-70%
- izoletă, cort facial ("Hood"): concentraţia O_2 60-100%

V.Stimularea activităţii centrilor respiratori poate fi făcută prin:
1.-Analepticele respiratorii propriuzise; 2.Antiopiacee

1.Indicaţii limitate la IRA din intoxicaţiile cu barbiturice, în depresiunile hipercapnice ale centrului respirator la emfizematoşi şi în hipoventilaţiile alveolare de cauză nervos-centrală (afecţiuni SNC, imaturitatea c.resp.la prematuri, etc.)

Creşterea consumului de O_2, ca efect al stimulării c.resp., le restrînge indicaţiile în IRA pneumogenă.

Pot fi utilizate: AHYPNON (Bemegride, Megimide) sol.0,5% 10 ml fiola, doza 1 mg/kg.corp repetabil la 10-20 minute. Nu mai este considerat drept antidot în intoxicaţia cu barbiturice.

Micrene (1,5ml=225 mg) şi Karion (1 ml=15mg, 2 ml=50mg) utilizabile excepţional azi, doza 1/4 - 1 fiolă i.v. repetat la 20-30 minute;

2.Antiopiaceeele înlătură prompt (20 - 60 sec.), constant şi durabil depresiunea centrului respirator indusă de morfină sau succedanee: NALORPHINE (fiole 1 ml= 5 mg), Naloxone (Narcan): doza i.m. sau i.v.0,1mg/kg.corp repetabilă după 15 minute.

Analepticele respiratorii sînt inutile cînd nu s-au realizat celelalte obiective ale reanimării respiratorii.

Astăzi mai ales la nou-născuţi şi prematuri cu IRA prin imaturitate a centrilor respiratori şi/sau leziuni ale SNC sînt utilizate pentru stimularea centrilor respiratori:
- miofilinul i.v.:6-7mg/kg/zi în 3-4 prize, sau
- cofeina 20 mg/kg/corp în 2 prize i.m.în prima zi, urmată de 10mg/kg corp în zilele următoare.

VI.Corectarea tulburărilor acido-bazice: doar cînd pH-ul este sub 7,20

a)Corectarea standard: -2-3 mEg $NaHCO_3$/kg (-pericolul unor tulburări iatrogene); -cînd se suspectează o acidoză prin hipoxie= acidoză metabolică (şoc, stop respirator şi cardiac, etc.):3-4 mEg/kg corp bicarbonat de Na sau THAM

b)Corectarea acidozei conform indicaţiilor parametrilor Astrup:
- în acidoza metabolică: bicarbonat de Na în perfuzie lentă
- în acidoza respiratorie şi mixtă (cu componentă respiratorie preponderentă) cînd ameliorarea ventilatiei nu duce la ameliorarea

acidozei: administrare de THAM (Trisaminol) sol.0,3 M

ml THAM = EB x G (Kg), cu maximum 33-40 ml/kg/zi

Incidente ale utilizării THAM:- necroze locale(administrare paravenoasă), - stop respirator (creştere bruscă a pH-ului), -hipoglicemie (administrare cu sol.de glucoză), - contraindicată la anurici şi uremici

VII. a)tratamentul cordului pulmonar acut:- restrîngerea aportului lichidian şi de Na, - repaus, - sedare(cu prudenţă), - tonicardiace, - diuretice

b)corectarea anemiei (sub valori de 7-8g% pt.Hb):

masă eritrocitară 5 - 10 ml/kg corp

c)corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice

d)tratamentul edemului cerebral acut

e)tratamentul bolii de bază (etiologie)

Scanned with OKEN Scanner

COMELE.

Definiţie Coma reprezintă o stare de inhibiţie encefalică caracterizată prin pierderea de durată variabilă şi în grade diferite a stării de conştienţă şi a altor funcţii ale vieţii de relaţie: motilitate voluntară, reflectivitate, sensibilitate, dar cu conservarea mai mult sau mai puţin totală (excepţie st.IV) a funcţiilor vegetative vitale: respiraţie, circulaţie.

Etiologie

I.Come traumatice: prin traumatisme craniocerebrale (mai rare la copil) care pot produce: comoţie cerebrală, contuzie cerebrală, dilacerare cerebrală, hemoragie intracraniană, edemul cerebral acut posttraumatic agravînd deseori evoluţia clinică a unor cauze posttraumatice.

II.Come netraumatice:

A.Come neurologice:

a)Infecţii ale SNC: meningite, encefalite, tromboflebita cerebrală, abcese cerebrale

b)Tumori cerebrale (rareori debut prin comă)

c)boli cerebrovasculare: 1.hemoragii cerebrale:

-secundare rupturii unor malformaţii arteriovenoase cerebrale, anevrisme arteriale cerebrale, leziuni de vascularită din colagenoze, rupturi de anevrisme micotice din endocardita bacteriană subacută şi septicemii, etc.

-sindrcame hemoragipare(hemofilie trombocitopenie, etc.)

2.hemoragii subarahnoidiene

3.hematomul subdural şi epidural

4.embolii cerebrale

5.Tromboze vene cerebrale şi/sau sinusuri venoase cerebrale

d)edemul cerebral acut(asociat leziunilor neurologice anterioare sau secundare hipoxiei severe neonatale sau prin afecţiuni bronhopulmonare, hipertensiune arterială (encefalopatie hipertensivă), co-

B.Come metabolice şi endocrine

a)-hipoxie ± hipercapnie-encefalopatie respiratorie acută şi cronică din asfixia la naştere, infecţii respiratorii severe, anemie severă, displazie bronhopulmonară

b)-coma hepatică, coma uremică

c)-sindrom Reye

d)-hipoglicemie ± cetoză

e)-dezechilibre hidroelectrolitice severe:

hipernatremie(±hematom subdural), acidoză lactică, hiponatremie(intoxicaţie cu apă",secreţie inadecvată de ADH, etc.)hiperkaliemie.

f)boli endocrine:

1.diabet zaharat: coma acidocetozică şi hiperosmolară;

2.hipotiroidism (comă mixedematoasă)

3.hipertiroidism

4.insuficienta corticosuprarenală (boala Addison)

5.rar în insuficienţa antehipofizară, hiperparatiroidism, etc.

C)Come toxice

- a)prin factori fizici:hipotermie

recție prea rapidă a hipernatremiei și acidozei
e)coma postepileptică,asociată sau nu și de semne de focar(comă post accesuală)
f)boli cerebrale degenerative (ex.encefalomielita acută necrotizantă hemoragică,adenoleucodistrofia, etc.)

șoc caloric,electrocutare, etc.
b)Intoxicații acute: exogene
1.cu oxid de carbon insecticide organofosforate și organoclorurate, cu Pb.
2.Medicamentoase: sedative și psihotrope (barbiturice,diazepam,etc. neuroleptice,antidepresoare (imipramină), aspirină,teofilină,etc.
3.Alcool etilic (rar metilic)
D.Come de cauză psihogenă: isteria, etc.

Patogenie

Starea de veghe și deci păstrarea conștienței sînt direct dependente de funcționalitatea optimă a formației reticulate activatoare ascendentă mezodiencefalică.Principalele mecanisme patogenice ale comelor(după Voiculescu 1967):
a)Afectarea directă a funcțiilor zonei reticulare mezodiencefalice în cadrul unor leziuni cerebrale primitive (inflamatorii,tumorale,vasculare, traumatice) poate induce instalarea comei, al cărei stadiu - grad de profunzime - depinde în mare măsură de zona afectată (J.Arseni)gradul I: suferința mezencefalică; gradul II:suferința mediopontină gradul III: suferința inferopontină; gradul IV:suferință superobulbară gradul V: suferința este inferobulbară.Gradul IV și V corespund clinic stadiului de comă depășită (stadiul IV) cu interesare a funcțiilor vitale:respirație și circulație.
b) Comele metabolice (hipoglicemică, hipoxie severă,etc.)sînt datorate în principal afectării metabolismului energetic cerebral prin reducerea aportului energetic(glucoza) și a oxigenului
c)Toxinele endogene (ex.în coma hepatică, uremică,etc) și cele exogene (ex.cu Pb,Hg,etc) prin perturbarea activității enzimatice cerebrale pot conduce la o reducere semnificativă a metabolismului energetic cerebral și deci la comă.

Evaluarea clinică a copilului comatos presupune:
I.În vederea orientării etiologice a diagnosticului, de o importanță deosebită sînt unele date din anamneză: a)condițiile în care s-a instalat coma (posibilitatea contactului cu toxice sau medicamente,agresiuni traumatice sau fizice-termice,etc); b)modul de instalare a comei: brutal sau treptat cît și primele simptome care au precedat sau au urmat după instalarea comei.Precizarea simptomatologiei inaugurale

este necesară deoarece în cursul evoluţiei unele dintre aceste semne pot dispare sau se pot modifica sau să fie datorate perturbărilor generale din comă şi nu numai unei etiologii precise(ex.hipertermia din st.III-IV şi în comele de etiologie neinfecţioasă).Febra care precede instalarea comei poate fi datorată unor neuroinfecţii.

. Pierderea bruscă a conştienţei la un copil anterior sănătos indică mai mult un accident vascular cerebral(prin malformaţia vasculară cerebrală sau tromboză),decît un proces expansiv intracranian. Cefaleea intensă urmată rapid de comă(cel mai adesea însoţită de agitaţie) poate fi consecinţa unei hemoragii intracraniene(mai ales la copii cu sindroame hemoragipare: hemofilie,trombocitopenie,ect.,asociate sau nu şi cu traumatisme craniene,chiar minore). In schimb dacă cefaleea intensă precede cu intervale de timp variabile debutul comei,poate fi cazul meningitelor acute sau a abcesului cerebral cînd se asociază cu febra, şi mai rar a proceselor expansive intracraniene.

Prodroamele delirante pot fi orientative pentru comele din intoxicaţiile alcoolice sau medicamentoase, din insuficienţele hepatice sau uremice sau pentru unele come infecţioase din meningită, encefalite, pneumonii,septicemii.

Prezenţa unor semne de localizare, asociind deseori şi convulsii localizate sînt de mare valoare în diagnosticul unor procese cerebrale localizate(tumori,tromboflebite,encefalită,abces cerebral).Succesiunea convulsii generalizate - comă trebuie să orienteze atît spre un proces intracranian(meningită,encefalită,tumori,hematom intracranian) dar şi spre o encefalopatie hipertensivă(din glomerulonefrita acută sau uremică) sau debutul unui sindrom Reye.

Un sindrom frecvent întîlnit la debut este reprezentat de vărsături, care pot surveni atît în procesele expansive,intracraniene şi neuroinfecţii cît şi în cazul intoxicaţiilor(alcool,cimperci,etc) sau a comelor metabolice(uremică,hepatică).

c)Antecedentele patologice ale copilului pot fi esenţiale pentru precizarea etiologică în cazul diabetului,bolii cronice de ficat,a afectării renale,a convulsiilor recurente, a suferinţei cronice pulmonare (pentru coma hipercapnică), In acelaşi timp dacă o criză epileptică poate fi urmată de o stare comatoasă postacesuală,nu trebuie omis că asemenea comă poate fi şi coincidenţa unui traumatism cranian în cursul crizei convulsive sau a unei alte afectări cerebrale care a generat şi accesele epileptice(ex.tumori sau malformaţii vasculare).

II.Examenul clinic complet trebuie să furnizeze date pentru diagnosticul etiologic şi evaluarea prognostică a cazului,în condiţiile în

care acest examen în general nu poate să fie mai lung de cîteva minute dată fiind starea gravă a bolnavului. O atenţie deosebită va fi acordată din primul moment evaluării cît mai corecte a stării funcţionale respiratorii şi cardiovasculare care pot fi grav perturbate în stadiile mai avansate ale comei şi care alături de starea de rău convulsiv constituie elemente de prognostic sever motiv pentru care acestor fenomene li se vor acorda şi îngrijiri terapeutice din primul moment.

Principalele elemente urmărite la examenul clinic:

a)Temperatura centrală: hipertermie (cel mai des în context infecţios) sau din contră hipotermie(infecţii sistemice severe la sugar,în hipotiroidism şi hipopituitarism,coma din intoxicaţia cu CO,etc.)

b)tegumente:-uscate (deshidratare de orice etiologie,coma diabetică acidocetozică sau hiperosmolară) sau umede, cu transpiraţii abundente (hipoglicemie, intoxicaţie cu substanţe organofosforate, sincopă,hipercapnie)

- culoare: icter, eritematoase, palcare, cianoză difuză sau localizată la extremităţi, hiperpigmentare = insuficienţă suprarenală , erupţii: peteşii, echimoze, leziuni traumatice.

b)prezenţa sau absenţa edemelor (pentru afectare renală, cardiacă)

c)la nivelul capului: prezenţa de leziuni traumatice, aspectul fontanelei şi suturilor craniene la sugar (bombare fontanelăşi dehiscenta suturilor în hipertensiunea intracraniană, inclusiv neuroinfecţii) şi măsurarea perimetrului cranian, aspectul venelor epicraniene (dilataţie importantă în hidrocefalie sau tromboză de sinus sagital , ascultarea cu stetoscopul plasat pe craniu a unui suflu sistolic, orientativ pentru un anevrism arteriovenos cranian.

d)scurgere de sînge şi/sau LCR prin conductul auditiv extern sau nas: în traumatismele craniocerebrale cu fracturi ale bazei craniului.

e)la nivelul ochilor: chemozis (tromboză de sinus cavernos), echimoză periorbitară (fractură a oaselor orbitei), hemoragii subconjuncţivale

f)la nivelul cavităţii bucale: pigmentare mucoasă bucală (b.Addison) "linii" de Pb dentare (intoxicaţii cronice cu Pb), leziuni linguale(comă postaccesuală epileptică)

g)prezenţa de fracturi la extremităţi: debutul ulterior brusc al comei fie coexistenţa şi a unui traumatism cranian sau embolie grăsoasă. O atenţie deosebită trebuie acordată în cazul oricărei supoziţii de fractură a coloanei cervicale, situaţie în care mobilizarea regiunii poate fi făcută doar după efectuarea unei radiografii de faţă şi profil.

h)aparatul respirator: respiraţia: frecventă, tipul de respiraţie:ritmică cu perioade de apnee şi frecvenţa acestora,respiraţie de tip

Kussmaull(acidoza metabolică,deseori în acidocetoza diabetică),respiraţie Cheyne-Stooker(leziuni grave diencefalice) respiraţia Biot (agonică),pînă la stop respirator. Halena respiratorie poate fi orientativă: alcool, cu miros de acetonă(diabet zaharat),miros amoniacal la uremici,factor hepatic, de migdale amare(intoxicaţii cu cianuri),factor de usturoi:intoxicaţie cu paraldehidă sau arsenic.

i) aparatul cardiovascular, dacă tahicardia poate fi dependentă de febră,hipovolemie sau fenomene hiperdinamice din tireotoxicoză;bradicardia poate indica deseori prezenţa hipertensiunii intracraniene importante şi deci urgenţa terapiei adecvate. Dispariţia pulsului la unele artere mari,mai ales în jumătatea superioară a corpului la un copil la care coma s-a instalat brusc sugerează embolii multiple,posibil endocardita bacteriană subacută.

Prezenţa sulfurilor cardiace noi apărute sau cu modificare a caracterelor: posibilitatea unei endocardite emboligene. Determinarea TA şi monitorizarea sa sînt obligatorii, atît în cazul encefalopatiei hipertensive cît şi cînd se decelează o hipotensiune arterială ce poate fi prezentă în toxicoză, insuficienţă suprarenală acută,intoxicaţii severe(barbiturice,etc).

k)aparatul digestiv:deseori relaţii reduse privitor la etiologie,vărsăturile şi diareea fiind prezente în come de etiologii foarte diferite. Mai important este însă punerea bolnavului în poziţia de securitate pentru prevenirea aspiraţiei conţinutului gastric în căile respiratorii. Hepatomegalia ± splenomegalia pot fi prezente în coma hepatică ca urmare a bolii cronice de ficat, iar hepatomegalia asimptomatică în sindromul Rexe.

l)Oligoanuria(constatată mai tardiv faţă de primul consult),edemele, hiperhidratarea,eventual pericardita fibrinoasă± hematuria macroscopică şi HTA sînt argumente pentru coma uremică.

s)Examenul neurologic permite orientarea etiologică spre o comă neurologică(mai ales în cazul leziunilor unilaterale,focale: ex.hemiplegie) cît mai ales precizarea unor semne de gravitate şi prognostic şi stadializare a comei,care vor permite monitorizarea evoluţiei bolnavului sub terapia aplicată.

Pentru o afectare primitivă nervoasă pledează semnele neurologice de focar, prezenţa hipertermiei(în afara perioadei de nou născut),hiperreflexie şi prezenţa de reflexe patologice. In schimb absenţa semnelor de focar,hiporeflexia şi hipotonia musculară sînt întîlnite mai ales în suferinţa nervoasă de etiologie sistemică.

Semne neurologice de localizare("de focar"): hemiplegia; Semnul Ba-

binaki unilateral (leziune de neuron motor central); midriaza unilaterală prin paralizie a nervului oculomotor comun, asociată sau nu şi cu hemiplegie controlaterală, deviere unilaterală inferioară şi laterală a globului ocular(herniere subteritorială a lobului temporal), paralizie de nerv oculomotor extern(în hipertensiunea intracraniană cu debut de herniere subteritorială), paralizie unilaterală de tip central a nervului facial(± hemiplegie ipsilaterală, în leziuni de neuron motor central) deviere conjugată a globilor oculari(controlateral hemilpegie în leziunile pontine şi de aceeaşi parte cu hemiconvulsiile în focarele de iritaţie corticală controlaterale), crize convulsive parţiale unilaterale.

Evaluarea neurologivă a copilului comatos trebuie făcută din primul moment la internare. Importenţa unor cauze extracerebrale(în principal metabolice) asupra tabloului clinic complex de la internare impune însă încă o evaluare neurologică după obţinerea unor parametri cardio respiratori cît mai aproape de normal şi aportul de factori nutritivi pentru creier: glucoză 25%-33% 1-2 ml/kg). Este recunoscut în acest sens faptul că hiper sau hipoventilaţia(cu hipoxie şi hipercapnie) cît şi hipotensiunea arterială marcată pot modifica datele examenului neurologic efectuat în asemenea condiţii.

Unul dintre principalele obiective este cel de a preciza nivelul stării de conştienţă, care va permite alături de alţi parametri precizarea stadiului comei.

O primă evaluare mai ales în comele neurologice, poate fi făcută cu ajutorul Scalei Glasgow pentru comă (Teasdele şi Jannett 1977), utilizată în prezent în mod curent. Elementele principale sînt apreciate prin punctaj diferit:

Deschiderea ochilor		Răspunsul verbal		Răspunsul motor	
- spontan	4	- orientat şi adecvat	5	bun-le comandă	6
- la solicitare verbală	3	- confuz	4	-la durere localizată	5
- la durere	2	- inadecvat	3	- -flexie la durere	4
- absenţă	1	- absent	1	-extensie la durere(postura de decorticare)	3
		- de neînţeles	2	-postura de decerebrare	2
				- absent	1

un punctaj total(a,b,c sub 9=afectare neurologică severă

Postura de decorticare: rigiditate în extensie a capului, flexie a membrelor superioare şi extensia membrelor inferioare în leziunile severe talamice.
Postura de decerebrare:
membrele superioare şi inferioare în extensie = leziuni ale mezencefalului.

Flaciditatea şi absenţe unui răspuns motor apare în momentul în care leziunea afectează regiunea pontină inferioară şi joncţiunea pontomedulară. Răspunsul motor bun în accepţiunea scalei menţionate înseamnă mişcări voluntare ca viteză de efectuare, forţă şi simetrie adecvate solicitării verbale. Pentru perturbarea stării de constienţă asemenea mişcării pot fi obţinute prin diferiţi stimuli nocioceptivi: presiunea supraorbitară, presiune la nivelul falangelor distale sau frecare viguroasă pe stern. Cînd se notează un deficit de răspuns motor la un membru este necesară stimularea repetată a acestuia înainte de acceptarea acestui deficit.

In general hipotonia indică o lezare acută a regiunii medulare sau emisferice cerebrale, în contrast cu hipertonia care survine ca un semn al unei afectări preexistente corticospinale. Singura excepţie este lezarea acută severă mezencefalică şi pontină.

Examenul ocular are o importanţă particulară în cadrul evaluării neurologice şi clinice generale.

a) unele toxice sau medicamente pot da modificări pupilare: mioză- intoxicaţia cu organofosforate, opiacee, narcotice sau coma uremică, în timp ce midriaza este prezentă în intoxicaţia atropinică, cu cocaină, botulism, difterie, tireotoxicoză sau în criza de grand mal.

Mioza survine însă în leziunile pontine şi mezencefalice (întrerupere a nervilor simpatici) iar midriaza în paraliziile perechii III-a de nervi oranieni. O semnificaţie deosebit de importantă este însă furnizată de midriază unilaterală, frecvent întîlnită în hematoamele intracerebrale sau subdurale sau hernieri ale lobului temporal de aceeaşi parte.

b) reactivitatea pupilară la lumină este abolită cu studiile avansate ale comei sau în leziuni ale nervilor optici sau oculomotor comun. Pentru sensibilizare a investigaţiei trebuie deseori utilizată oftalmoscopul şi examinarea în camera obscură.

c) paraliziile oculare: prezenţa lor poate permite precizarea sediului leziunii cerebrale. Asocierea unei hemiplegii cu deviaţie conjugată a globilor oculari indică o leziune emisferică cînd deviaţia este controlaterală şi la nivelul trunchiului cerebral cînd derivaţia este de aceeaşi parte. Examenul F.O.: edem papilar în condiţiile unei hipertensiuni intracraniene peste 24-48 ore, modificări sugestive în cursul hipertensiunii arteriale severe, hemoragii retiniene în hemoragiile intracraniene, atrofie optică (deficit de apreciat). Răspunsul cornean, efectuat cu blîndeţe pentru a nu produce leziunii corneene, este diminuat şi apoi abolit bilateral în coma profundă, fiind absent

unilateral în leziunile pontine.

Reflexul vestibulooccular apreciat prin 2 modalităţi:
a)fenomenul ochilor de păpuşă(doll's eyes)=reflex oculo-cefalic:mişcarea globilor oculari cînd se face o rotaţie bruscă a capului de o parte sau alta:globii oculari se mişcă conjugat în sens contrar mişcării, apoi revin lent la noua poziţie a capului(ochii trebuie să fie deschişi).Reflexul lipseşte în cazul leziunilor(sau deprimării) trunchiul cerebral, dar este prezent cînd deprimarea sau leziunea sînt doar corticale. Testul pozitiv indică absenţa influenţei corticale asupra centrilor oculomotori. Nu va fi însă efectuat în cazul celei mai mici suspiciuni de leziuni cervicale.
b)testul caloric:capul fiind ridicat la 30° deasupra patului se introduce în canalul auditiv printr-un cateter subţire de material plastic pînă la 120 ml apă de la gheaţă(în jur de 5° C)lent în cîteva minute (obligatoriu timpanul trebuie să fie intact), aprecierea rezultatelor la cel puţin 5 minute.
Normal: se produce deviaţia globilor oculari spre partea stimului termic şi nistagmul a cărui fază lentă este spre partea stimulată şi faza rapidă este în opoziţie. Stimularea simultană bilaterală cu apă rece: deviaţie în jos şi cu apă caldă deviaţie în sus a globilor oculari. In leziunile sau depresia scoarţei cerebrale dispare mişcarea rapidă a nistagmului şi apare deviaţie tonică spre partea stimulată. In comă depăşită reflexul poate fi abolit.Atunci cînd este posibil este bine să fie efectuate ambele manevre.

Evidenţierea semnelor meningeale în cadrul unei come instalată brusc orientează spre diagnosticul de hemoragie meningocerebrală,inclusiv inundaţie ventriculară.Aceleaşi semne meningeale dar într-o comă însoţită de hipertermie probează existenţa unei infecţii meningeale sau un abces cerebral.

Principalele investigaţii paraclinice în cursul stărilor comatoase la copil trebuiesc eşalonate în funcţie de datele anamnestice care pot sau nu să orienteze diagnosticul de la început, cît şi de principalele etiologii la copil: neuroinfecţii,convulsii indiferent de etiologie dacă sînt prelungite sau recidivante, intoxicaţiile acute hemoragiile intracraniene,perturbări metabolice.

Incidenţa crescută a cauzelor metabolice endocrine sau toxice (endo şi exogene) la copil, cît şi posibilităţile de intervenţie terapeutică imediată şi prognosticul mai bun comparativ cu etiologia neurologică sau traumatică, impune de la început investigaţii în sensul acestor etiologii:

a)în sînge:
-hemoleucograma,reactanţi de fază acută=pentru infecţie
-frotiu de sînge periferic,picătură groasă pentru malarie,hemocultură, urocultură
-glicemie,uree,creatinină
-ionograma sanghină:Na,K,Ca^{++} Cl,Mg^{++},şi parametrii Astrup (pH sanghin,bicarbonaţi)
-analiza gazelor sanghine(PaO_2, $PaCO_2$)
-amoniemie,TGP,TGO
-coagulograma:T.Quick,T.Howel PTTK,fibrinogen,trombocite)
-examen virusologic(identificare virus şi în materii fecale,urină exudat faringian,titruri Ac antivirali)

b)EKG:modificări în dizelectroliteniii, funcţia miocardică(obligatorie în monitorizarea bolnavului)

c) în urină:
-urobilinogen,pigmenţi biliari (hepatită)
-glicozurie,corpi cetonici (diabet zaharat)
-coproporfirine, acid delta aminolevulinic(intoxicaţii cu Pb)
-test Phenistix sau cu clorură ferică pozitiv în intoxicaţiile salicilice,fenotiazinice, sau barbiturice
-pHurinar,albuminurie,sediment pentru nefropatii
-paranitrofenol:în intoxicaţia cu substanţe organofosforate

d) In orice suspiciune de de intoxicaţie exogenă: examen toxicologic din sînge,urină lichid de spălătură gastrică sau vărsătură

Pentru cauzele neurologice sînt necesare:
-Examenul F.O.probă importantă pentru hipertensiunea intracraniană şi care trebuie să precedă obligatoriu efectuarea punctiei lombare care poate fi contraindicată în HTI importantă. Dacă punctia lombară este totuşi necesară şi în HTI, va fi precedată de perfuzii manitol sau sau furosemid.
-punctia lombară: elemente,cultură,chimism
- la sugar: indicaţii importante furnizate de echografie transfontanelară mai ales în sistemul real-time
-EEG utilă mai ales în leziunile unilaterale de focar cît şi în comele postaccesuale, în starea de rău grand mal sau"Petit mal"
-angiografie cerebrală pentru malformaţii vasculare
-radiografie de coloană cervicală,de craniu eventual a altor segmente aparent lezate
-tomografia axială computerizată(CT scan)deseori esenţială la comatoşi pentru evidenţierea leziunilor intracerebrale(hemoragie,tumori, abces cerebral,etc.) înlocuind chiar punctia lombară atunci cînd aceasta nu este permisă.Tomografia cu emisie de pozitroni şi rezonanţă magnetică nucleară sînt utile doar în situaţii particulare.

Stadializarea comelor

Stadiul I: coma superficială, coma vigilă, stare subcomatoasă: bolnavul este apatic, dezorientat, confuz, deseori obnubilat sau somnolent, alteori agitat. Ochii sînt închiși sau deschiși, răspunde cu întîrziere la întrebări, poate fi trezit pentru scurt timp după care recade în comă poate da răspunsuri scurte sau să efectueze mișcări simple.
Reacționează la excitante nociceptive (reflex de apărare), tonusul muscular este păstrat, se poate alimentat ajutat, deglutiția normală, păstrează reflexele: cornean, fotomotor, osteotendinoase, reflexul de clipit la amenințare evariabil, controlul sfinterian-variabil. Nu prezintă tulburări vegetative, evolutiv sînt șanse de revenire prin tratament (C. Arseni 1981). EEG notează doar o încetinire a ritmului teta (4-7 cicli/sec) și delta (2-3 cili/sec).

Stadiul II: coma de profunzime medie sau coma propriuzisă
Bolnavul este total inert, mentine reacțiile dar diminuate la stimulii nociceptici dar nu și la stimulare vizuală (reflex de clipire la amenințare abolit) sau verbale. După stimulări repetate poate da răspunsuri monosilabe, incoerente după care reintră în comă, controlul sfinterian este pierdut.

Deși poate menține reflexul de deglutiție, alimentația orală este extrem de dificilă și periculoasă (aspirații în căile respiratorii) fiind interzisă.

ROT sînt variabile, reflexul cornean diminuat dar se menține reflexul fotomotor, pot apare tulburări respiratorii. EEG: disritmie lentă cu predominantă undelor lente delta și teta, cu reactivitate încă păstrată.
Evolutiv: există posibilități variabile de recuperare.

Stadiul III coma profundă sau coma carus. Conștiența este abolită total, reactivitate absentă și la stimulii dureroși puternici care pot induce sau accentua poziția de decerebrare, deseori este însă hipotonă flasc, mobilitatea abolită ca și reflexele, cornean, fotomotor și de deglutiție, pupilele sînt midriatice.
Tulburările respiratorii: tahipnee periodice, sînt mai severe, asociind și hipersecreție ce stagnează în căile respiratorii, tulburările circulatorii absente sau incipiente. Deseori survine hipertermia de origine centrală semnde mare gravitate. EEG: dezorganizare a traseului cu predominanță a undelor delta (1-3 cicli/secundă), cu amplitudine din ce în ce mai redusă, în paralel cu aspectul clinic: decorticare și apoi decerebrare; reactivitatea traseului la stimuli dureroși, luminoși sau acustice este abolită.

Evolutiv = stare critică, cu posibilităţi nu mai reduse de recuperare(Arseni 1981)

Stadiul IV de comă depăşită şi moarte cerebrală. Hipotonie generalizată + abolirea reflexelor corneene,fotomotor,deglutiţie,BOT, de clipire la ameninţare,survine midriaza fixă. Tulburările vegetative sînt severe: abolirea respiratorie spontană şi necesitatea ventilaţiei artificiale. Pot fi prezente uneori semne de eliberare medulară secundară. EEG: traseu plat areactiv la stimulări.

Evoluţiv= recuperare practic imposibilă sau cu sechele neurologice majore.

După C.Arseni şi L.Popoviciu(1981) comele pot fi stadializate în 5 grade, de fapt gradul IV şi V încadrîndu-se în stadiul IV anterior prezentat iar diferenţierea fiind făcută la nivelul leziunii:porţiunea superioară a bulbului pentru gradul IV şi porţiunea inferioară a bulbului pentru gradul V.

Diagnosticul pozitiv poate fi stabilit pe datele clinico-anamnestice şi paraclinice mai sus menţionate. De o mare importanţă este precizarea stadiului comei.

Diagnosticul Diferenţial: A) în precizarea diagnosticului de comă; B)pentru diagnosticul etiologic al stării comatoase.

A)Comele pot fi diferenţiate de:

a) - sincopa: pierdere a stării de conştienţă dar de scurtă durată bruse instalante, însoţită de pierdere a tonusului postural şi cădere,manifestările neurologice reduse(convulsii) sau manifestări vegetative. Cauza: ischemie cerebrală bruse instalată de etiologie diversă:vasodepresie cardiacă, anemie hipoxică,etc.Recuperare totală.

b)-hipersomniile: somn de durată şi profunzime anormale, dar bolnavul poate fi trezit,la revenirea conştienţei poate fi alimentat după care recade în somn.

c)-hysteria sau simularea, în principal la adolescenţi:ochii sînt închişi şi opun rezistenţă la deschiderea pleoapelor, cu fenomenul Bell pozitiv: deviaţie în sus a globilor oculari la deschiderea forţată a fantelor palpebrale. La testul caloric:nistagmus.

d)-mutismul acinetic:deseori declanşat de emoţii violente,putînd precede coma sau să survină la revenirea unui bolnav comatos.Clinic motilitatea şi vorbirea sînt abolite,chiar dacă poate fixa şi urmări cu privirea sau să reacţioneze la comandă.

e)-paralizia periodică familială cu hipokaliemie sau hiperkaliemie; conştienţa este păstrată, predomină: perturbarea funcţiei motorii.

B) Pot fi întîlnite două situaţii diferite:

a)Datele de anamneză, ex.clinic şi paraclinice pot preciza rapid şi. elogia comei, permiţînd instituirea terapiei specifice.
b) nu pot fi decelate circumstanţe etiologice precise şi în acest sax cercetarea etiologiei trebuie făcută în funcţie de frecvenţa diferitelor etiologii: 1.-infecţii ale SNC: meningite,encefalite; 2-convulsii coma postaccesuală: asocierea comă+convulsii,trebuie suspectată probabilitatea sindromului Reye, cînd copilul prezintă hepatomegalie,hipoglicemie,hipoglicorahie,creşterea transaminazelor serice,alungirea timp Quick,hiperamonienie; 3- intoxicaţiile acute exogene, mai ales cu deprimante ale SNC(importanţa anamnezei familiale); 4 - hemoragiile intracraniene: prin traumatism obstetrical, în cadrul unor sindroame hemoragipare severe, anomalii vasculare,hipernatremie,etc; 5.-cauze metabolice: dintre care cele mai frecvente pot fi:hipoglicemia,hiperglicemia din diabet(asociind glicozurie,cetonurie acidoză metabolică),hiperazotemie(coma uremică din nefropatiile cronice sau acute) coma hepatică,etc.; 6. - encefalopatia hipertensivă din cadrul unor nefropatii, deseori necunoscute anterior sau cu modificări reduse cel puţin la început la investigarea paraclinică a funcţiei renale. O altă posibilitate de diagnostic diferenţial etiologic se referă la rezultatele examenului neurologic privitoare la semnele neurologice "de focar"(de localizare), semne de iritaţie meningee şi aspectul citologiei LCR(normal,prezenţa de hematii şi/sau leucocite). In funcţie de aceste elemente cele mai frecvente cauze de comă pot fi (modificat după V.Popescu 1985):
I. Prezente semne de focar(uneori prezente şi semne de iritaţie meningeană): a)LCR normal: tromboză sau embolie cerebrală, contuzie cerebrală, hematom epidular sau subdural unilateral,encefalopatie hipertensivă tumori cerebrale; b) LCR patologic: abces cerebral,empiem subdural, encefalită(pseudotumorală),hematom subdural,meningita TBC,hemoragie cerebrală,etc.
II.Absenţa semnelor de focar(suferinţă difuză):
a) cu semne de iritaţie meningeană:hemoragie subarahnoidiană,neuroinfecţii(meningite,unele encefalite virale). In aceste cazuri LCR este modificat(hematii,leucocite).
b)fără semne de iritaţie meningeană, iar LCR este mai adesea normal: intoxicaţii acute exogene, comoţia cerebrală, encefalopatia hipertensivă, starea postaccesuală convulsivă,comele metabolice şi endocrine, septicemia.

Tratamentul comelor . Are două aspecte diferite:
I.Terapia generală a stărilor comatoase, care indiferent de etiologie

urmăreşte menţinerea în condiţii optime a funcţiilor vegetative, a echilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic, prezervarea funcţiilor cerebrale pînă în momentul cînd terapia etiologică devine eficientă.
II. Terapia specifică medicală şi/sau neurochirurgicală în funcţie de etiologia comei.

I. Terapia generală nespecifică: 1. pentru funcţia respiratorie
a) asigurarea libertăţii căilor aeriene: poziţie de securitate, aspirare secreţii şi dezobstrucţie căi respiratorii superioare şi inferioare (prin sonda de intubaţie), tapotaj toracic şi modificarea frecventă a poziţiei pentru evitarea stagnării secreţiilor în arborele bronşic, aerosoloterapie cu substanţe mucolitice, la nevoie intubaţie traheală.
b) monitorizarea mişcărilor respiratorii spontane, iar în cazul cînd devin ineficiente sau absente (st. III) = protezare respiratorie.
c) oxigenare corespunzătoare: oxigenoterapie
d) întreruperea alimentaţiei orale şi hidratare parenterală, aspiraţie, sondă endogastrică.
e) monitorizarea gazelor sanghine pentru decelarea precoce a scăderii PaO_2 şi a creşterii $PaCO_2$.
2) pentru funcţia cardio-circulatorie: a) menţinerea TA normale şi a unui status hemodinamic corespunzător care să asigure o presiune de perfuzare cerebrală peste 50 mmHg şi o perfuzie adecvată coronariană, renală şi splanhnică prin: terapia hidroelectrolitică cu corecţie în funcţie de ionograma sanghină şi parametri Astrup; se poate recurge atît la sînge, plasmă (în funcţie de hematocrit), albumină umană şi mai frecvent la plasmaexpandere de tipul dextranului şi soluţii izotone sau uşor hipertone de tip ser fiziologic, soluţii Ringer lactat soluţie de glucoză 5% cu 0,45g% NaCl.
b) este obligatorie menţinerea în permanenţă a unui abord venos eficient;
c) monitorizarea continuă a ionogramei sanghine, din cauza creşterii inadecvate a secreţiei de ADH frecvent la comatoşi şi deci a tendinţei la hipoosmolaritate.
d) la nevoie terapie medicamentoasă vasoactivă pentru combaterea şocului.
e) monitorizarea funcţiei renale: menţinerea unei diureze minime de 0,5-1 ml/kg/oră (eventual cateterizarea vezicală), evitarea diurezei osmotice excesive cu deshidratare.
f) monitorizarea EKG: evidenţierea diaritmiilor cardiace majore care

necesită terapie specifică

3)Monitorizarea şi terapia hipertensiunii intracraniene atît datorită afecţiunii generatoare a comei(inclusiv hipoxia suprasădăugată pînă la instituirea terapiei suportive) cît şi prin unele proceduri terapeutice: ventilaţie artificială cu presiune pozitivă la sfîrşitul expiraţiei(PEEP).

a)puncţie subdurală(hematom subdural cronic la sugar,cel mai frecvent după deshidratări hipernatremice) şi puncţie ventriculară în hidrocefalia obstructivă.

b)terapia edemului cerebral acut:manitol 10-20%piv,furosemid,dexametazon,eventual glicerol pe sondă endogastrică,realizarea hipocapniei prin hiperventilaţie artificială,barbiturice.

c)tratamentul convulsiilor(diazepam,fenobarbital)

4)evitarea utilizării nejustificate şi fără monitorizarea funcţiei respiratorii a deprimantelor SNC(narcotice,sedative),cu excepţia anticonvulsivantelor. In cazul supradozajului de narcotice:naloxona (narcan) 0,01 mg/kg/doză i.v.repetat de 3 ori la 3-5 minute(max 0,8 mg pe doză)

5)menţinerea echilibrului termic,combătînd prompt atît hipertermia (din stadiul III) cît şi hipotermia.

6)evitarea infecţiilor:manevre şi îngrijiri aseptice,igienă riguroasă tegumente şi mucoase, evitarea de decubit şi a ulcerelor corneene(instilaţii de coliruri şi ocluzia pleoapelor),prelevări bacteriologice repetate(inclusiv însămînţarea cateterelor venoase)

7) tratament intensiv cu antibiotice pe bază de antibiogramă în momentul evidenţierii infecţiei.

8)importanţa particulară a glucozei pentru metabolismul cerebral (indispensabilă alături de oxigen) şi posibilitatea unor leziuni ireversibile ale SNC în hipoglicemia prelungită:imediat după recoltarea glicemiei:1-2 ml glucoză 33%/kgcorp i.v.Ulterior monitorizarea glicemiei şi aport de glucoză prin p.i.v.

9)asigurarea echilibrului nutritiv a organismului, cînd starea comatoasă se prelungeşte,prin alimentaţie parenterală.

Aspecte clinice şi paraclinice în principalele tipuri etiologice de comă

I.Comele de origine cerebrală(come neurologice)

A.-Comele din traumatismele craniocerebrale(comele posttraumatice) prin cădere, lovire sau accidente rutiere, sînt relativ frecvente în patologia pediatrică, deseori severe. Ele sînt consecinţa unui

edem cerebral, a hemoragiei intracraniene(hematom extradural,subdural,hemoragie subarahnoidiană) fie a unor leziuni cerebrale majore de tipul dilacerării cerebrale la nivel cortical sau subcortical dar cel mai frecvent cu sediu supratentorial.Leziunile subtentoriale care produc stări comatoase sînt de etiologie: a)vasculară:hematoame subdurale şi extradurale, unele şi posttraumatice, dar mai frecvent în cadrul malformaţiilor arteriovenoase din trunchiul cerebral,infarct cerebelor sau hemoragii cerebeloase sau în trunchiul cerebral; b) tumori de fosă posterioară; c)infecţioasă: abcese de trunchi cerebral. In funcţie de relaţia între traumatismul cranian şi debutul comei sînt mai multe situaţii:

a)<u>debut în momentul traumatismului</u>:

<u>Comoţia cerebrală</u>: pierdere tranzitorie a stării de conştienţă (secunde - minute,maximum 1 oră) cu reversibilitate completă, asociind uneori stop respirator(rareori deces),aritmii cardiace de tipul bradicardiei, hipotonie musculară generalizată,absenţa ROT şi a reflexelor pupilare, alteori este prezentă doar o obnubilare pasageră. Caracteristic: amnezie anterogradă şi retrogradă de scurtă durată,nu are semne de localizare.Deseori pot persista pe durate mai lungi fenomene de nevroză posttraumatică:cefalee,ameţeli,labilitate neurovegetativă.

<u>Contuzia cerebrală</u> : există leziuni structurale ale meningelui şi substanţei cerebrale: dilacerări tisulare cu edem şi hemoragii: coma este de profunzime variabilă dar de durată mai lungă ca în comoţia cerebrală ,deseori, cu semne neurologice de localizare care pot fi tranzitorii. Amnezia retrogradă este de mai lungă durată iar revenirea conştienţei se face adesea printr-o fază confuzională. In comele profunde fenomenele vegetative sînt majore:tahipnee,respiraţie Cheyene-Stokes, edem pulmonar neurogen, iar apariţia hipertermiei este semn de mare gravitate. Formele cu evoluţie favorabilă pot determina semne reziduale de focar(atrofie cerebrală sau cicatrici meningocerebrale reziduale).

b) <u>interval liber pînă la 48 ore</u>: hematomul epidural(extradural): evoluţie în 3 timpi: pierdere scurtă de conştienţă în momentul traumatismului, apoi un interval liber de revenire după care survine cefaleea marcată, stare confuzională şi comă, cu fenomene de localizare(convulsii jacksoniene, deviaţie conjugată a globilor oculari şi a capului, hiperplegii).

<u>Hematomul subdural acut</u>: manifestările clinice similare, dar prezintă midriază homolaterală. Intervalul liber este mai puţin evi-

dent. Evoluţia spre comă se face în ore . maximum 3 zile.

Hematomul intracerebral acut cu sediul cel mai adesea în lobii temporal şi frontal, la care midriaza unilaterală este deseori absentă;

c)coma după un interval liber de 3 - 14 zile :

Hematomul subdural subacut: intervalul liber este mai evident comparativ cu forma acută, iar semnele de localizare(midriază,hemipareză) instalate mai lent sînt mai evidente. Cu cît intervalul liber este mai lung, elementele de contuzie cerebrală sînt mai reduse şi perspectivele terapiei neurochirurgicale sînt mai favorabile.

Cînd intervalul liber depăşeşte 2-3 săptămîni este vorba de un hematom subdural cronic. Coma posttraumatică poate surveni şi la nou născut cu traumatism la naştere, asociind deseori convulsii şi tulburări vegetative majore şi fiind datorată hemoragiei intracraniene (forma cea mai severă:hemoragia intraventriculară). In afara traumatismului mecanic propriuzis, deseori se asociază şi este mai important traumatismul chimic, agresiunea hipoxemic-ischemică în timpul travaliului şi expulziei.

Tratamentul comelor posttraumatice respectă principiile generale de tratament medical al stărilor comatoase. Un rol major revine monitorizării presiunii intracraniene şi controlului hipertensiunii intracraniene, atît prin terapia medicală a edemului cerebral acut (contraindicat manitolul în hemoragiile intracraniene) dar şi decomprimarea neurochirurgicală(ex.drenaj ventricular). In leziunile severe se recomandă explorarea neurochirurgicală.

Hemoragia subarahnoidiană :debut brutal cu cefalee atroce şi vărsături,tulburările stării de conştienţă se instalează progresiv. Clinic: semne de iritaţie meningee ;hipertermia constituie element de mare gravitate.

Hemoragia cerebrală: debut prin atac apopleptic fudroiant, rapid comă gr.III-IV(deseori coma este agitată, tulburări vegetative majore, uneori se pot decela semne de focar).Evoluţia: variabilă spre ameliorare sau agravarea comei. Ex.LCR: lichid hemoragic,după centrifugare lichidul supernatant este xantocrom.

Embolille cerebrale debut brusc,asociază frecvent convulsii localizate şi deficite neurologice focale,uneori cu regresiunea rapidă a manifestărilor. Diagnosticul este facilitat de coexistenţa embolillor şi în alte organe(splină,plămîn,rinichi) şi de contextul clinic de bază- malformaţii congenitale de cord cianogene,endocardită bacteriană subacută,fibrilaţii arteriale,fie fracturi recente(embolii grăsoase),in-

fecţii sistemice(embolii septice).

In cursul malformaţiilor congenitale de cord cianogene policitemie şi hipervîscozitate sanghină, mai ales în cursul episoadelor de deshidratare acută la vîrsta de sugar şi copil mic pot surveni: a)tromboze ale arterelor cerebrale(debut cel mai des brutal,convulsii focale,semne de localizare:hemiplegie acută); b)tromboze ale sinusurilor venoase durale şi cerebrale cu debutul cel mai adesea mai puţin brusc, cu semne importante de hipertensiune intracraniană,deficite neurologice şi convulsii localizate, paralizii de nervi oculari(afectarea sinusului cavernos) concomitent cu prezenţa mastoiditei(în afectarea sinusului venos lateral) sau dilataţia venelor epicraniene cu aspect de "cap de meduză" în tromboza sinusului longitudinal superior.

C. -Comele infecţioase: afectarea SNC survine fie în cadrul unor infecţii sistemice grave(mai ales la nou născut şi sugar) sau localizarea infecţioasă este primitiv encefalică şi/sau meningeană. Meningitele determină în general comă cu instalare progresivă de profunzime medie asociind semne de iritaţie meningeană,rareori semne de focar, iar examenul LCR furnizează diagnosticul(diferenţiere certă de coma din hemoragia cerebromeningee).

Meningoencefalitele cît şi encefalitele de trunchi cerebral evoluiază cel mai adesea cu comă profundă şi hipertermie.

Abcesul cerebral - complicaţie frecventă a malformaţiilor congenitale de cord cianogene poate determina comă instalată progresiv, şi în general superficială, cu semne inflamatorii ale LCR şi importantă hipertensiune intracraniană, coexistînd cu semne neurologice de focar importante şi convulsii localizate. In acest caz un important diagnostic diferenţial este cu encefalita acută pseudotumorală, cel mai ales de etiologie herpetică, în care instalarea comei este rapidă şi severă,convulsii parţiale continui sau subintrante, hipertensiunea intracraniană mult mai redusă. Evoluţia sun terapia antibiotică şi antiedem cerebral, titrurile anticorpilor antivirali şi în final explorarea neurochirurgicală sînt utile în diferenţiere.

D. Comele din procesele expansive intracerebrale,indiferent că sînt primitive sau metastatice(leucoze acute,neuroblastom,tumora Wilms, tumoraEwing, limfoamele nonhodgkiniene,etc) sînt rareori prezenţa la debut, survenind în general după lungi perioade de manifestări de hipertensiune intracraniană(clinic,ex.F.O.,radiografie craniu). Precipitarea instalării comei,care uneori poate reprezenta aparent prima manifestare a bolii, poate fi datorată extinderii rapide a edemului

cerebral peritumoral, a unei hemoragii intratumorale sau a fenomenelor de angajare temporală sau cerebeloasă.

III Comele metabolice

Coma uremină survine în cursul unor boli renale acute sau cronice însoţite de insuficienţa renală. În patogenia comei uremice a fost evocată perturbarea metabolismului celular cerebral prin blocaj enzimatic datorat unor produşi de catabolism azotat(amine,polipeptide, acid guanidinosuccinic,etc), a căror penetrare este favorizată de alterarea barierei hematoencefalice şi a membranei neuronale, secundare acumulării de uree şi a altor produşi de catabolism. Instalarea comei este lent progresivă,precedată de apatie,astenie marcată, cu episoade confuzionale sau de stupoare, întrerupte uneori de perioade de agitaţie psihică şi instabilitate, tulburări ale percepţiei senzoriale sau a halucinaţiilor, cu prezenţa uneori şi de fasciculaţii musculare sau mioclonii, asterixis, semne piramidale şi manifestări dischinetice extrapiramidale. Alte manifestări clinice importante: greţuri, vărsături,diaree,tegumente palide şi o nuanţă gălbuie(depunere de cromogeni),deseori leziuni de grataj sau sindrom hemoragipar(echimoze,erupţii purpurice,gingivoragii,hematemeză,melenă,epistaxis),halenă amoniacală,respiraţie acidotică de tip Kussmaul, apoi în stadiile mai avansate ale unei respiraţii de tip Cheyene-Stokes,oligurie,scăderea temperaturii cutanate,bradicardie,deseori HTA,frecătură pericardică. Biologic: creşterea produşilor de retenţie azotată(uree,acid uric,creatinină),acidoză metabolică,hiperkaliemie,hiponatremia,hipocalcemia,hiperfosfatemie şi modificări ale examenului de urină sînt elemente utile pentru confirmarea diagnosticului. Dializa cronică şi/sau transplantul renal sînt singurele posibilităţi terapeutice de ameliorare ale prognosticului deosebit de sever.

Coma hepatică Etiologia principală:

1.hepatopatii acute severe: a) hepatite acute virale(hepatita fulminanţă, din infecţia cu virus B sau non A - non B), mai rar bacteriene (hepatite septice) b) hepatite toxice(CCl_4, amanita phalloides,etc) şi medicamentoase(Halothan,HIN,etc).

Citoliza hepatică duce la eliberarea unor enzime şi produşi endocelulari toxici pentru celula nervoasă, cu producere de edem cerebral acut important.

2.hepatopatii cronice: ciroze postnecrotice,ciroze nutriţionale sau biliare primitive şi secundare sau şunturile potocave. Patogenic în aceste situaţii se realizează: intoxicaţia endogenă cu substanţe de

origine intestinală(amoniac,indol,fenol,amine biogene care intervin ca "falşi neurotransmiţători" de tipul octopaminei şi beta-feniletanolamina) care nu sînt corespunzător detoxifiate de ficatul insuficient funcţional(reducere parenchim activ şi perturbarea arhitectonicii hepatice) şi şuntat prin şunturile portocave.

Rezultă creşterea concentraţiei amoniacului în ser şi creier, cu efecte toxice deprimînd metabolismul oxidativ şi energetic celular, cu hipoxie severă şi perturbarea activităţii neurotransmiţătorilor cerebrali. Factori precipitanţi ai encefalopatiei porto cave: aport excesiv de proteine din alimentaţie, sîngerări gastrointestinale, infecţii, stress operator - utilizare neraţională a deprimantelor SNC sau a unor diuretice de tipul acetazolaminei - dezechilibre hidroelectrolitice: hipokaliemie şi alcaloză.

b)hiperamoniemii ereditare datorate deficitelor enzimatice ale ciclului ureei(5 enzime ale ciclului ureogenetic). Valorile mari ale hiperamoniemiei reprezintă elementul de bază existînd chiar un paralelism cu profunzimea comei. In funcţie de severitatea deficitului enzimatic primele manifestări survin la nou născut, sugar sau copilul mai mare, asociind episoade de tulburări digestive cu perturbarea în grade diferite a stării de conştienţă pînă la comă± convulsii.

4.Sindromul Reye: encefalopatie acută toxică cu edem cerebral acut sever,hepatomegalia rapid instalată,hiperamoniemie severă, hipoglicemie, hipoglicorahie, aspect AP caracteristic şi în care convulsiile sînt frecvent asociate comei.

Tabloul clinic al comei hepatice:comele cu instalare rapidă au deseori evoluţie ireversibilă, instalarea lentă avînd un prognostic mai bun. Prodromele comei care pot fi prezente cu zile sau săptămîni înainte: astenie, apatie sau euforie, somnolenţă,greţuri,vărsături,meteorism,subicter,manifestări hemoragice la nivelul mucoaselor. Instalarea comei este anunţată de diminuarea activităţii motorii şi psihice, stare confuzională, asterixis, hiperreflexie osteotendinoasă şi semnul Babinscki pozitiv, flapping,tremor,EEG- o încetinire importantă a ritmului de bază. Ulterior apar fenomene de rigiditate extrapiramidală,uneori mioclonii sau convulsii localizate sau generalizate, prezent foetorul hepatic. Agravarea profunzimii comei se însoţeşte de înlocuirea hipertoniei prin hipotonie şi areflexie, abolirea reflexului cornean şi fotomotor, respiraţia Kussmaul, poziţia de decorticare sau decerebrare, pupile fixe.Pentru diagnostic sînt utile datele anamnestice şi clinice de afectare hepatică cronică sau acută(icter intens,hepatomegalie importantă

care se reduce rapid prin atrofie hepatică acută, sindrom hemoragipar grav şi cele biologice: hiperamoniemie, alcaloză respiratorie, hipoglicemie, semnele hepatopatiei în cauză.

Tratamentul are drept obiective:

- întrerupere aport proteic oral cu reintroducerea treptată după ameliorare clinică şi biologică
- reducerea amoniogenezei intestinale prin administrare de neomicină p.os 50-100mg/kg/4 doze pentru sterilizarea florei coliforme, clisme repetate cu soluţie salină izotonă
- administrarea de lactuloză p.os (eventual pe sondă nazogastrică) pentru scăderea amoniacemiei colonice.
- hidratare parenterală 1500 ml/m^2 lichide/zi utilizînd glucoză 10-15 % cu aport electrolitic după ionogramă, aport suplimentar de vitamine hidrosolubile, administrare de albumină umană în caz de hipoproteinemie cu hiposerinemie sub 2,5 g%, perfuzii cu soluţii de aminoacizi
- corecţia tulburărilor de coagulare: perfuzii cu plasmă proaspătă sau congelată
- în coma profundă: îngrijirile generale ale unui bolnav comatos
- tratamentul cauzei precipitante (hemoragie digestivă, infecţie, oprirea diureticelor în exces, etc)
- alte medicaţii ca perfuzii de arginină, multiglutin, glucocorticoizi i.v. pot fi utilizate dar cu eficacitate insuficient precizată. În formele severe pot fi utile dializa peritoneală, sau hemodializa (mai ales în insuficienţele hepatorenale toxice) sau exanghinotransfuzie.

Coma metabolică

Coma hipoglicemică se consideră hipoglicemie valorile glicemiei <0,45‰ din ziua a IV-a de viaţă şi <0,35‰ la noul născut normoponderal şi < 0,25‰ la prematur în primele 3 zile de viaţă.

Patogenie: glucoza reprezintă principalul substrat energetic al creierului care, spre deosebire de alte ţesuturi, nu poate utiliza decît limitat alte surse de energie (ex. acizi graşi liberi). Suferinţa cerebrală apare rapid în cazul scăderii imprtante a glicemiei, care atunci cînd este prelungită (peste 3 ore) va induce sechele neurologice severe.

Deşi sînt numeroase cauze care produc hipoglicemie la copil, numai unele dintre ele pot induce encefalopatia hipoglicemică:

a) supradozaj insulinic la copilul cu diabet zaharat (sau absenţa alimentaţiei după o doză normală de insulină).

b) intoxicaţia alcoolică, intoxicaţia salicilică, propranololul

e)sindromul Wiedemann Beckwith,sindromul Reye
f)noul născut cu retard de creştere intrauterină,fiind precipitată de sindromul asfixic la naştere,sepsis, hemoragia intracraniană,detresă severă idiopatică,hipotermie,eritroblastoza fetală.
g) malnutriţia severă,glicogenoze,galactozemia congenitală şi intoleranţa ereditară la fructoză.
h)panhipopituitarism, hiperinsulinism în cadrul hiperplaziei celulelor beta, nesidioblastozei sau adenom beta pancreatic.
In afară de manifestări minore(lipotimii,tremurături,transpiraţii, astenie nejustificată,foame imperioasă,etc)hipoglicemia induce 2 tulburări majore;convulsiile(mai ales la nou născut şi sugarul mic) şi coma.
Tabloul clinic al comei cît şi gradul sau de profunzime depind de importanţa scăderii glicemiei.Primele semne de suferinţă cerebrală; stare confuzională,torpoare,somnolenţă, rareori manifestări psihotice şi hiperreactivitate, sînt urmate de instalarea comei superficiale. In acest stadiu poate exista agitaţia motorie,contracturi tonice sau doar tremurături, hipertonice cu exagerarea ROT şi semnul Babinski pozitiv clonus al membrelor inferioare, transpiraţii reci.Absenţa intervenţiei terapeutice şi accentuarea hipoglicemiei agravează coma, poate apare iniţial rigiditate de decerebrare iar în final hipotonie marcată şi abolirea ROT,pupilele sînt midriatice şi reflexul fotomotor lent,tulburări de ritm respirator şi bradicardie. Trebuie menţionat că persistenţa comei şi după corecţia hipoglicemiei poate fi datorată unor complicaţii din timpul comei:hipokaliemie,edemul cerebral acut colaps ventricular cerebral în administrarea prea rapidă de glucoză hipertonă ± hemoragie intracraniană. Diagnosticul clinic este confirmat de valorile glicemiei şi modificările EEG: încetinire a ritmului spre disritmie lentă difuză.
Tratamentul are două obiective: 1.terapia de urgenţă în care esenţialul este aportul de glucoză ± tratament hormonal. 2g terapia de fond a cauzei declanşatoare.

Aportul de glucoză iniţial: 0,5 - 1 g glucoză/kg lent i.v.(1ml/minut) din soluţia 33%(administrarea prea rapidă = şoc hiperosmolar). Ulterior piv cu glucoză 10% cu un ritm de 6 - 10 mg/kg/minut Na^+ 3 mEq/kg/zi + K 2 mEq/kg/zi, pentru a menţine glicemia între 45 şi 120 mg%.După stabilizarea valorilor 24-48 ore se reduce treptat ritmul perfuziei şi se trece la alimentaţia orală. In absenţa răspunsului glicemic corespunzător; tratament hormonal: a)la nou născut hemisuccinat de hidrocortizon 5 - 15 mg/kg/zi/4 doze i.v. sau prednison

1 - 2 mg/kg/zi/2 prize sau glucagon 300 micrograme/kg i.v.sau i.m.
b) la sugar şi copilul mare: aceeaşi medicaţie la care se adaugă adrenalina i.v.,glucagon 0,5 - 1 mg i.v.sau i.m. sau diazoxid 5 - 10 mg/kg i.v.

Coma diabetică

In diabetul zaharat de tip I -insulinopriv, cel mai frecvent la copil, starea comatoasă poate prezenta două aspecte clinice şi fiziopatologice distincte:

A.Coma acidocetozică la copil; B.Coma hiperosmolară(foarte rară) accomplicaţie metabolică acută severă a diabetului de tip I

Coma diabetică acidocetozică: Cauze declanşatoare:

a) coma diabetică inaugurală
b) oprirea intemperstivă a administrării de insulină sau scăderea nejustificată a dozelor de insulină.
c)abateri majore de la dieta hipoglucidică
d) creşterea necesarului de insulină;infecţii intercurente,traumatisme,intervenţii chirurgicale,stressul emoţional,sarcină, tratament cortizonic,ciclul menstrual

Fiziopatologie: elementul primordial este carenţa de insulină cuplată cu creşterea relativă sau absolută a glucagonului(exoesul de catecolamine endogene circulante stimulează secreţia de glucagon). Metabolic rezultă: a) creşterea importantă a neoglucogenezei şi scăderea utilizării tisulare a glucozei, cu hiperglicemie, diureză osmotică prin glicozurie importantă şi deshidratare extracelulară;
b)activarea procesului de cetogeneză(eliberare crescută de acizi graşi liberi în lipsa insulinei şi oxidarea lor hepatică indusă de glucagon, şi prin aceasta producerea acidozei metabolice(= hiperlactacidemie).

Scăderea consumului cerebral de glucoză şi oxigen(prin hipovolemie) şi acidoză intracelulară cerebrală secundară acidozei intravasculare sînt la originea suferinţei celulare cerebrale şi instalarea tulburărilor stării de conştienţă. Insuficienţa cardiocirculatorie care poate surveni în cursul acidocetozei severe(copalsul se instalează tardiv datorită efectului osmotic exercitat de hiperglicemie şi hipersecreţiei de catecolamine şi cortizol) este consecinţa scăderii contractilităţii miocardice prin acidoză metabolică care a redus efectele inotropice pozitive ale catecolaminelor. Manifestările digestive severe sînt consecinţa depleţiei de K(pierderi de pînă la 5 mEq/kg/corp prin transferul K^+ din celule datorită acidozei

metabolice şi apoi eliminării sale urinare),cît şi a excreţiei unei cantităţi de H^+ prin mucoasa digestivă.

Tabloul clinic este dominat iniţial de semnele datorate cetozei: anorexie,greţuri,vărsături,dureri abdominale,astenie fizică marcată,poliurie,halenă acetonemică la care se adaugă semne progresive de deshidratare acută şi respiraţie Kussmaul:amplă,profundă expir zgomotos. Ulterior devin evidente semnele de suferinţă cerebrală, cu perturbarea treptată a stării de conştienţă:coma dianetică este iniţial o comă vigilă cu somnolenţă,torpoare,răspuns mai dificil la întrebări dar încă coerent, fond pe care apar perioade de agitaţie; treptat survine obnubilitatea şi comă mai profundă. In absenţa complicaţiilor lipsesc semnele de focar.ROT iniţial doar diminuate în evoluţie vor fi abolite, se instalează o hipotonie marcată generalizată,reflexul cornean şi de deglutiţie vor dispare în coma profundă, mioza din primele stadii va fi înlocuită cu midriază. Temperatura cutanată este normală sau scăzută,febra putînd indica prezenţa unei infecţii. In stadiile finale pot apare şi fenomene de insuficienţă circulatorie periferică: hipotensiune arterială,tahicardie. Oliguria survine rar şi doar în stadiile avansate(diureză osmotică prin glicozurie),trebuind a fi exclusă retenţia de urină(prin pareza vezicală kaliopemică sau neuropatie vegetativă). Bilanţul paraclinic,evocator: hiperglicemie,glicozurie,cetonemie, cetonurie, acidoză metabolică deseori severă(parametri ce trebuiesc monitorizaţi la 1-2 ore în timpul terapiei), hiperlactacidemie,hiperlipemie,hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie,hiperazotemie moderată. Natremia este deseori în limite normale, putîndu-se întîlni valori scăzute prin pierderi urinare sau falsă hiponatremie prin hiperglicemie şi hiperlipidemie(osmolaritate sanghină normală sau uşor crescută), cu valori normale sau crescute de K^+ sanghin(pot scădea rapid după iniţierea terapiei). Leucocitoza cu polinucleoză, eozinopenie şi limfopenie este în principal datorată deshidratării şi limfopenia este principal datorată deshidratării şi hupercorticismului.

Diagnosticul diferenţial: 1) este mai dificil în cazul acidocetozei inaugurale: alte afecţiuni severe respiratorii,neurologice sau chiar abdomen acut chirurgical, intoxicaţia salicilică(care are multe aspecte comune: hiperpnee,acidoză,poliurie,deshidratare,dar hiperglicemia este mai redusă ca şi glicozuria; anamneza,salicilemia sînt utile),alte acidoze metabolice în erori înăscute de metabolism(mai ales la sugar şi copilul mic),comele neurologice din meningoencefalite şi accidente vasculare cerebrale(care pot realiza un uşor sin-

drom hiperglicemic acut dar fără cetonurie).

2) Ţinînd diabetul zaharat este cunoscut, diagnosticul principal se face cu: a)coma hipoglicemică;condiţiile de apariţie: tratament cu doze mari de insulină, aport alimentar redus,debutul brusc precedat de foame, tremurături, transpiraţie, absenţa deshidratării, date biologice; b) coma hiperosmolară: nu are acidoză ci hiperglicemie foarte importantă, hiperosmolaritate sanghină, deshidratare,comă.

Tratament: are 2 obiective majore: a)terapia de reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică şi b) terapia insulinică, la care se poate adăuga terapia specifică a cauzei declanşatoare.

a) Total lichide în primele 24 ore: 75% din raţia de întreţinere(în medie de 75 ml/kg/corp) din cauza secreţiei crescute de ADH + 3/4 din deficitul în apă(pierdere ponderală de 10%) din care 50-60% în primele 12 ore, restul de 40-50% în următoarele 24 ore. Excepţional se depăşesc 4000 ml/m^2/zi. Cantitatea de Na^+: întreţinere 3 mEq/kg/zi + 5-10 mEq/kg/ pierderi; Cantitateg de K^+: întreţinere 2 mEq/kg/zi +1/2 din piedreri.K se va introduce cît mai precoce,imediat după prima micţiune. Terapia acidozei metabolice: cu soluţie de $NaHCO_3$ 14‰sau 42‰, numai la pH ⩽ 7,1 sau rezervă alcalină < 10 mEq/l, nedepăşind 80 mEq/m^2 înainte de o nouă determinare Astrup sau calculînd după formula : nEq $NaHCO_3$=(15 -valorile RA determinate) x G x 0,3.(1 mEq de bicarbonat se găseşte în 6 ml din sol.14‰ şi respectiv 2½ ml din sol.42‰ de bicarbonat de Na.

In funcţie de severitatea deshidratării cantităţile de lichide vor fi: în primele 1-2 sau chiar 3 ore; 15-20 ml/kg corp/oră,ajungînd pînă la 50 ml/kg corp în primele 3 ore. Ulterior în medie 3000 ml/m^2 sau 6-8 ml/kg/oră între 3 - 12 ore şi 3-5 ml/kg/corp/oră de la 12 la 24 ore. Soluţiile utilizabile : de bază,iniţial serul fiziologic(Na Cl 9‰, cu Na= 154 mEq/l) asociat sau nu cu $NaHCO_3$ 14 ‰ (sau 42‰):1/2 Na Cl 9‰ + 1/2 $NaHCO_3$ 14‰ sau 3/4 NaCl 9‰ + 1/4 $NaHCO_3$ 42‰. In cazurile foarte severe cu colaps se poate începe cu soluţie de albumină umană,plasmă,soluţii macromoleculare. După primele 2-3 ore soluţia de NaCl va fi 0,45% trecînd la NaCl 0,45% în 5% glucoză la scăderea sub 3g‰ şi la NaCl 0,2% în 10% glucoză la scăderea glicemiei sub 2,50g‰. După 24 ore în funcţie de starea clinică şi biologică se poate trece la alimentaţia orală totală sau parţială şi administrarea insulinei în 4 prize la 6 ore.

b) Frecvent în prezent se recomandă schema de insulinoterapie cu doze mici: 0,1 - 0,2 u/kg corp în bolus iniţial, urmată de perfuzia continuă cu 0,1 u/kg corp/oră(în flacon separat cu ser fiziologic

şi albumină umană pentru a nu adera pe pereţii recipientului) sau 0,1u/kg i.v.la fiecare oră. Ritmul perfuziei se scade sau se spaţiază administrările la 2-3 ore în funcţie de scăderea glicemiei. Insulina utilizată: insulină cristalină cu acţiune rapidă de tipul Actrapid monocomponentă sau insulină ordinară, ambele cu 40 u/ml.
Complicaţiile comei acidocetozice: edemul cerebral acut indus în parte de excesul de fluide şi bicarbonat de Na administrate prea rapid, hipoglicemie, hipokaliemie(inclusiv cu manifestările cardiace severe), complicaţii infecţioase. Decesul poate surveni pînă în 10 % din cazuri.

B. Coma diabetică hiperosmolară foarte rară în diabetul de tip I insulinopriv şi drept complicaţie a diabetului de tip adult la adolescent. Cauza: dozele insuficiente de insulină care pot preveni cetoza dar nu şi hiperglicemia care atinge valori foarte mari. Tabloul clinic semne majore de deshidratare globală şi şoc hipovolemic, hipertonie EOT vii, clonus, la care se asociază tulburări ale stării de conştienţă: obnubilarea comă, repetate perioade de agitaţie extremă, uneori semne de focar, frecvent convulsii localizate sau generalizate, dar lipsa lipseşte respiraţia Kussmaul şi hipotonia. Biologic: hiperglicemie peste 6-7 g%o, hipernatremie, kalemie variabilă, creştere importantă emeei sanghine, creşterea hematocritului şi hiperleucocitoză în lipsa infecţiei, osmolaritate plasmatică mult crescută, RA doar uşor scăzută. Prognosticul este mai rezervat, deces în parte 30% din cazuri. Rehidratarea utilizează aceleaşi soluţii izotone, cu administrarea în primele 2-4 ore a 50% din pierderi, iar introducerea glucozei 2,5% sau 5% se face mai tardiv din cauza valorilor mari ale glicemiei. Dozele de insulină administrată tot în p.i.v. continuă trebuie să fie superioare celor din acidocetoza diabetică.

Come prin perturbarea echilibrului ionic şi osmolar. Calculul osmolarităţii sanghine: m.osm= $2x(Na^{+}+K^{+}$ în mEq/l) + $\frac{\text{glucoză mg\%}}{18}$ + $\frac{\text{uree/mg\%}}{2,8}$ osmolaritatea sanghină normală = 290± 5 m osm/l. Principalele perturbări osmolare: hipoosmolaritatea(osmolaritate sub 260 m.osm/l) şi hiperosmolaritate(peste 330 m.osm/l).
Patogenie: stările hipoosmolare (Na $\leq$125 mEq/l) realizează edem cerebral acut, iar prin perturbarea raporturilor între Na^{+} şi K extracelular şi intracelular scade potenţialul de membrană şi se realizează creşterea excitabilităţii neuronale.
Stările hiperosmolare (Na peste 155-160 mEq/l) produc deshidratarea celulară cerebrală cu suferinţă cerebrală difuză, ocţaps cerebral, distensia patului cerebral, putînd induce apariţia hematomului subdural sau a hemoragiilor intraparenchimatoase şi subarahnoidiene, uneori ur-

mate de sechele neurologice. Acidoza metabolică care însoţeşte frecvent aceste stări creşte permabilitatea membranei neuronale cu alterarea schimburilor hiroelectrolitice.

Tabloul clinic al encefalopatiei hipoosmolare : stare confuzională, delir, stupoare, convulsii tonico-clonice generalizate sau mioclonice, comă de profunzime variabilă. Paraclinic în afară de valorile scăzute ale natremiei se notează semne de hipertensiune intracraniană cu modificări ale F.O. şi la radiografia de craniu, iar EEG arată suferinţă cerebrală difuză. Principalele cauze de encefalopatie hipoosmolara: a) expansiune a spaţiului extracelular prin exces de apă(hiponatremie de diluţie): - 1.aport normal sau excesiv de apă în cazul eliminărilor urinare reduse în insuficienţa renală; 2.utilizarea unor soluţii hipotone în rehidratarea parenterală din BDA, inadecvate faţă de pierderile intestinale de Na^+, sau utilizarea de soluţii hipotone în dieta hidrică orală în BDA; 3.clisme cu soluţii hipotone sau apă simplă; 4. retenţie crescută de apă prin secreţie inadecvată de ADH- sindrom Schwartz-Bartter(neoplasme sau abcese hipotalamice, meningite bacteriene, traumatisme craniene, infecţii pulmonare, carcinoame bronşice, etc).

In aceste cazuri bolnavul prezintă şi semne clinice de hiponatremie(absenţa setei, refuzul biberonului, greţuri, vărsături, mucoase umede) asociate semnelor de hiperhidratare(edeme, HTA, creştere ponderală), natriureză normală deşi există hiponatremie.

b)Deficit adecvat de Na^+(aport redus sau absent, pierderi excesive de Na pe cale digestivă, renală, cutanată în mucoviscidoză, exces de diuretice, paracenteze repetate, malnutriţia severă(deseori asociată cu deficit sever de K^+), deficit de mineralocorticoizi (deficit congenital al 21 hidroxilazei, hipoaldosteronism congenital). In aceste cazuri predomină semne de deshidratare precoce şi colaps, iar neurologic predomină convulsiile.

Tratamentul encefalopatiei hipoosmolare presupune: a) restricţie de lichide pînă la 40-50 ml/kg/zi + diuretic(Furosemid) şi b)creşterea natremiei cu 10 mEq/l care permite depăşirea zonei periculoase adică a natremiei sub 120 mEq/l, realizată prin administrarea lentă i.v. a NaCl 3%(0,5 mEq/l), în cantitate de 1 ml/minut pînă la 12 ml/h. Corecţie definitivă după formula: deficit de Na în mEq=(140 - valoarea natremiei) x G x 0,6 se va face în 36-48 ore; c) în absenţa diurezei: de la început dializă peritoneală cu soluţii hiperosmolare; d)prezenţa EOA: perfuzii i.v. cu manitol 20% - 1-2 g/kg/zi în 4 - 6 prize.

Coma hipeosmolară prin hipernatremie Trebuie precizat că hiperosmolaritatea sanghină survine şi în cazul creşterii în sînge a glicemiei în diabet sau a ureei în insuficienţa renală. Principalele cauze de hipernatremie cu hiperosmolaritate plasmatică: a)pierderi crescute de apă pe cale extradigestivă: cutanată(şocul caloric,arsuri),prematurii în incubator suprafincălziţi pulmonară(hiperventilaţie),renale(diabet insipid hipofizar şi nefrogenic, diureză osmotică în hiperglicemie sau exces de osmoterapie cu manitol).
b)pierderi digestive predominant de apă comparativ cu pierderile de sare: în BDA la sugarul eutrofic la care predomină semnele neuropsihice ~~xx~~ comparativ cu semnele de deshidratare.
c) mult mai rar hipernatremia survine prin suprafincărcare cu sare: dietă hidrică în BDA cu soluţii cu Na^+ peste 40 mEq/l(exces de gesol) sau soluţii perfuzabile hiperosmolare(situaţii în care lipseso semnele de deshidratare şi au doar semne neuropsihice), exces mineralocorticoizi în supradozaj terapeutic sau hiperaldosteronism primar.
d) restricţie severă de apă în insuficienţa cardiacă sau glomerulonefrite
e) administrări la sugari de preparate de lapte hiperconcentrat,sau de soluţii hipertone în alimentaţia enterală continuă.
In deshidratările hipertone prin hipernatremie semnele de deshidratare sînt reduse sau moderate, colapsul survine tardiv,prezentînd în schimb sete vie,febră,uscăciunea mucoaselor, oligurie,modificarea turgorului cutanat cu :aspect de cocă". Semnele neuropsihice includ iritabilitate stare confuzională,delir,apoi comă şi convulsii.
Tratamentul de bază este restaurarea osmolarităţii crescute la izonatremie treptat în 2 - 4 zile, prin scădere maximă a natremiei cu 10 mEq/zi,scăderi mai mari agravînd sindromul neurologic chiar şi la natremii mari(se produce ECA ca în hiponatremie).

Cantitatea de lichide administrate parenteral= deficit apă 65--75 ml/kg+ 1/4 din valorile raţiei de întreţinere(hipernatremia induce creşterea secreţiei de ADH) sub formă de glucoză 5% cu Na 25mEq /l(din care 1/3 - 1/2 sun formă de Na HCO_3 în funcţie de parament Astrup), 3-4 mEq/kg corp de potasiu şi 1 mEq/kg corp de calciu. Nu sînt necesare cantităţi mai mari de lichide deoarece copalsul este foarte rar şi din contra există pericolul suprafincărcării circulatorii. In cazul intoxicaţiei cu sare: dializă ~~peritoneală~~ peritoneală.

Comele endocrine sînt excepţionale la copil,dintre cele mai importante fiind:

1.Coma din insuficienta corticosuprarenală acută sau criza suprarenaliană, produsă în cadrul deficitului congenital de 21 hidroxilază (Sindrom Debré-Fibiger) deseori precipitat de infecţii acute, expunere la căldură, stress chirurgical, sedative. Manifestarea principală este pierderea urinară de Na care debutează în primele 6 săptămîni de la naştere, însoţită de vărsături + diaree, deshidratare acută severă hipoosmolară cu colaps precoce, hipotermie, letargie, stare confuzională şi comă. Clinic se mai remarcă diferite manifestări de intersexualitate(hipertrofie clitoridiană). Biologic: hiponatremie, hiperkaliemie, hipocloremie, acidoză metabolică severă, creşterea ureei sanghine, natriureză importantă, fiind utilă şi evidenţierea creşterii eliminărilor 17 - OH steroizilor şi a 17 -cetosteroizilor urinari. Terapia constă în rehidratarea deshidratării hiponatremice(aport de Na^+ pînă la 15 - 18 mEq/kg/zi) + substituţie cu mineralocorticoizi: DOCA(Mincortid): 1 - 2 mg i.m./zi + glucocorticoizi(în plus au şi acţiune frenatoare pe secreţia de ACTH). Alte condiţii în care poate surveni o insuficienţă corticosuprarenală acută severă sînt infecţiile sistemice cu sindrom Waterhouse - Friederiksen şi oprirea bruscă a corticoterapiei prelungite(mai puţin severă).

2. Coma mixedematoasă deosebit de gravă care survine la copii cu hipotiroidism cronic sever şi poate fi precipitată de infecţii, deprimante ale SNC sau expunere la frig. Clinic se remarcă hipotermie, letargie - comă, hiporeactivitate, bradicardie, tendinţă la hipotensiune arterială şi colaps, tulburări ale ritmului respirator care este scăzut inducînd hipoventilaţia alveolară. Asocierea deseori a hiponatremiei poate favoriza convulsiile prin edem cerebral acut.

Terapia de urgenţă are drept obiective combaterea hipotermiei, insuficienţei circulatorii acute şi a tulburărilor ventilaţiei pulmonare la care se adaugă terapia hormonală de substituţie(levotiroxină: iniţial 0,025 mg/zi, crescînd prin tatonare).

Intoxicaţii acute exogene

Reprezintă o cauză majoră de morbiditate şi a patra cauză de mortalitate la copil (Hathway 1991), incidenţa lor fiind în continuă creştere în principal prin medicamente şi substanţe toxice menajere. Intoxicaţiile acute sînt rezultatul unui complex de interacţiuni: agent patogen, copil, mediul familial, personalului medico-sanitar revenindu-i alături de diferite organisme guvernamentale şi non guvernamentale un rol principal în profilaxia acestora prin măsură educaţionale şi un rol esenţial în terapie.

In termenul de intoxicaţie sînt incluse modificările clinice şi paraclinice survenite ca rezultat al relaţiilor între toxicul pătruns în organism pe căi variate şi modalităţile reacţionale ale acestuia faţă de mecanismele patogene al toxicului care pot induce alterări metabolice, histochimice şi chiar morfologice. Toxicitatea unei substanţe este sub dependenţa a numeroşi factori: proprietăţile sale fizico-chimice, de calea de pătrundere, de doza absorbită şi deci implicit de cantitatea de toxic din sînge şi ţesături, de fixarea sau nu pe proteinele sanghine sau tisulare, posibilităţile organismului de epurare a toxicului, vîrsta şi greutatea corporală, starea de sănătate anterioară a organismului.

Incidenţa şi tipul intoxicaţiilor (accidentale, voluntare,etc., toxicul în cauză), sînt în strînsă legătură cu gradul de dezvoltare socio-economică a ţării respective cît şi cu nivelul general de educaţie a populaţiei şi în special nivelul educaţional sanitar. Astfel datele OMS semnalează evidente diferenţe statistice între diferite regiuni ale globului, frecvenţe mai crescute fiind în ţări cu potenţial economic şi educaţional mai redus. Asemenea diferenţe există şi în privinţa mediului de domiciliu, în mediul urban fiind mai frecvente intoxicaţiile medicamentoase, detergenţi, produse cosmetice iar în mediul rural insectofungicidele, ciuperci, oxid de carbon,substanţe corozive,plante.

Factori favorizanţi ai intoxicaţiilor la copil:

a)vîrsta: 80-85% din cazuri sînt în primii 5 ani de viaţă, cu incidenţa maximă între 1 1/2 şi 3 ani. In funcţie de vîrstă există diferenţe a tipului predominent de intoxicaţie: iatrogene prin supradosaj medicamentos (cca 1% din intoxicaţii) sub 1 - 1 1/2 ani; intoxicaţii accidentale la preşcolari (deseori nesupravegheaţi) (94%) şi voluntare cu caracter suicid) sau intoxicaţii profesionale la copilul mare şi adolescent (5%). Intoxicaţiile provocate(în scop criminal) sînt excepţionale la copil.

b)Sexul: sub 5 ani sînt mai frecvente la băieţi, ulterior frecvenţa globală a intoxicaţiilor scade, pentru a surveni un nou vîrf de incidenţă la pubertate, cu un procentaj de intoxicaţii voluntare, deseori repetate, superior la sexul femenin.

c)factorii "loc" şi "timp": producerea majorităţii intoxicaţiilor exogene în casă unde sînt depozitate deseori inadecvat substanţe toxice (baie, bucătărie). Pentru unele intoxicaţii ex.cu CO, iarna este de predilecţie, din cauza încălzirii deficitare a locuinţelor. Supravegherea insuficientă a copilului mic (boala copilului neglijat) de către părinţi poate explica incidenţa mai crescută a intoxicaţiilor în timpul zilelor libere (sîmbătă, duminică) sau a vacanţelor. In cursul zilei intoxicaţiile sînt mai frecvente în timpul meselor copilului: orele 12-14 şi 16-20.

d)nivelul cultural şi educaţional al familiei este esenţial pentru profilaxie: depozitare corectă a medicamentelor şi toxicelor, supravegherea copilului intervenţie promptă şi adecvată de la primele manifestări clinice.

e)mediul extrafamilial: în mediul rural: sursele de apă neprotejate şi neigienice pot favoriza intoxicaţia cu nitriţi, depozitarea şi utilizarea incorectă a insectofungicidelor favorizează intoxicaţii direct pe cale aerogenă, fructe şi legume stropite, etc.)La şcoală:posibilitatea unor intoxicaţii profesionale, mai ales în laboratoare, ateliere de practică, etc.

f)modalităţile de prezentare şi ambalare a medicamentelor şi substanţelor de uz casnic: medicamente în ambalaje în culori vii care pot fi desfăcute uşor de către copii, sub forme drageificate, intens aromatizate şi culori atrăgătoare, toate tentante pentru copilul preşcolar. Toxicele menajere în stare lichidă şi/sau parfumate favorizează intoxicaţiile la aceleaşi vîrste.

Intoxicaţiile la copil sînt cel mai frecvent acute,deseori recidivante (ex.cu nitriţi,medicamentoase voluntare la copilul mare, etc.) şi mult mai rar cronice: în intoxicaţiile profesionale, intoxicaţie cu Pb, etc.Un copil mare care a prezentat o intoxicaţie voluntară medicamentoasă este de 10 ori mai predispus la o nouă intoxicaţie decît unul care nu a trecut prin această experienţă, dacă nu s-au modificat condiţiile de mediu familial, şcolar,etc., care au determinat prima tentativă.

Căile de pătrundere a toxicului în organism

1.Calea respiratorie: gaze toxice (ex.CO,Clor şi toxice volatile (ex. organofosforate).

2)Calea digestivă: absorbţie redusă în stomac şi mai crescută în duoden.Reprezintă calea principală pentru intoxicaţiile medicamentoase, substanţe corozive, unele toxice neurogene.Ingerarea toxicului în stare lichidă reduce semnificativ eficienţa spălăturii gastrice şi a „antidotului universal" chiar administrat precoce.

3)Mucoasele: oculară (ex.în intoxicaţia cu organofosforate) sau nazală (exces de simpaticomimetice, etc.)

4)cutanată: substanţe toxice lichide (mai ales cele liposolubile) şi gazoase.

5)calea parenterală prin infecţii: intoxicaţiile iatrogene prin supradozaj

Natura principalelor toxice inductoare a intoxicaţiilor la copil:

a)intoxicaţiile medicamentoase, chiar peste 50% din cazuri.Medicamentele incriminate diferă net însă de la o regiune la alta.

b)substanţe de uz casnic (toxice menajere) care pot afecta 35-40% din cazuri.Cele mai frecvente sînt: detergenţii, substanţele corozive, substanţe organice, petrol şi derivaţi, insectofungicide (mai ales în rural), cosmetice.

c)alte toxice: vegetale, intoxicaţii alimentare, alcool, ciuperci necomestibile, oxid de carbon.

Principalele semne clinice în intoxicaţiile acute exogene

Manifestările clinice ale intoxicaţiilor acute exogene sînt de un polimorfism deosebit, atît datorită marei diversităţi a acţiunii acestora cît şi posibilităţi de manifestări clinice diferite în funcţie de cantitatea de toxic.Vor fi prezentate principalele semne clinice cutanate, viscerale şi hematologice cît şi toxicele mai frecvent implicate în apariţia acestor manifestări.

1.Semne cutanate

- transpiraţii profuze: substanţe organofosforate,manifestări muscarinice în unele intoxicaţii cu ciuperci,salicilaţi,pilocarpină,nicotină amfetamine,barbiturice,cocaină
- icter cutaneomucos: intoxicaţii cu Amanita phalloides,CCl_4,rifampicină + izoniazidă;acetaminophen,fenotiazine,tiazide
- cianoză:nitriţi,cianat,CO,compuşi de anilină,fenacetină
- culoarea verzuie:săruri de Cu

- piele uscată,caldă:scopolamină,belladona şi derivaţi
- congestie facială,tegumente reci,halenă de alcool:alcoolul etilic
- prezenţa de bule sau vezicule: CO,hexaclorobenzen,barbiturice
- alopecie:thallium,arsenic, plumb,Hg,clorochină

B.Cavitate bucală

-hipersalivaţie: organofosforate, salicilaţi,stricninã,As,corozive,Pb,Hg,nicotinã

-eroziuni,ulceraţii bucale:corozive

-disfagie: caustice,fenoli,botulism

-mucoasa uscată:belladona, amfetamine,efedrinã,narcotice

-stomatitã: Pb,Hg,As,bismut

C.Semne gastrointestinale şi hepatice

-dureri abdominale colicative: As,Pb, ciuperci

-diaree: As,Fe,acid bolic

-constipaţie:Pb,narcotice

-vărsături şi hematemezã: acid boric, teofilinã,corosive,metale grele,Fe, salicilaţi

-sete intensă:belladona,salicilaţi, cloralhidrat

-hepatite toxice citolitice: Amanita phalloides,CCl_4,benzen,cloroform,anilinã,fosfor, As,acetaminophen,rifampicinã

-hepatopatie de tip colostatic:clorpromazinã, sãruri de Au

D.Manifestări neurologice

Ataxie: alcool etilic, barbiturice,belladona, fenotiazine,narcotice, hidrocarburi volatile

Hiperpirexie: cofeinã, amfetamine,belladona, teofilina,salicilaţi, fenotiazine,antidepresive triciclice

Hipotermie: barbiturice, fenotiazine,clordelazin, neuleptil,alcool,clonidinã,narcotice,CO,antidepresive triciclice

Paralizii: organofosforate, unele antibiotice(colistin, neomicinã,streptomicinã, izoniazidã)

Convulsii: izoniazidã amfetamine,stricninã, plumb,ciuperci,cofeinã, anticolinergice,antihistaminice,teofilinã, fenotiazine,codeinã antidepresive triciclice

Fasciculaţii musculare colinergice,organofosforate,nicotinã,teofilinã,litiu,stricninã

Tremurături amfetamine,belladona, halucinigene,CO,antidepresive triciclice

Halucinaţii: alcool belladona,antihelmintice,piperazinice, imipramina,negram, clorochin.

Stări confuzionale antihelmintice,digitalice,izoniazidã,PAS

Comã barbiturice,hipnotice,narcotice, tranchilizante, alcool,antihistaminice,litiu,paraldehidã,etilenglicol,clorurã de amoniu,organofosforate,metale grele, antidepresive triciclice,Co,izoniazidã,solvenţi,CCl_4 opiacee,atropinã

Opistotonus, rigiditate muscularã

fenotiazine cu catenã piperazinicã (majeptil)=fenomene extrapiramidale: stricninã, codeinã, izoniazidã,haloperidol.

Asocierea comei cu alte tulburări neurologice poate fi orientativă diagnostic:

a)cu hipotonie,abolire,ROT,deprimare respiratorie;barbiturice,hipnotice nebarbiturice,tranchilizante,morfină (are în plus miază)

b)cu transpiraţii profuze,miază,fasciculaţii musculare,convulsii,edem pulmonar acut,sialoree: organofosforate

c)cu perturbări EKG (în principal ventriculare) şi convulsii: antidepresive triciclice

d)cu convulsii: izoniazidă,substanţe organoclorate,stricninâ,antihistaminice,etilenglicol

e)cu midriază,tahicardie,halucinaţii: belladona şi derivate

E.Semne oculare

Midriază

Atropină, cocaină,amfetamine,izoproterenol,alcool,antihistaminice,CO,nicotină,antidepresive triciclice

Lăcrimare abundentă

organofosforate

intoxicaţii cu ciuperci cu manifestări de tip muscarinic, nicotina

Nistagmusul

barbiturice
hidantoin
alcool etilic
glicoli, CO

Miază

organofosforate, narcotice, nicotina (precoce), pilocarpina, clonidina, cloralhidrat alcoolul etilic sau metilic (posibilă şi midriază)

Tulburări de vedere

alcool metilic, digitalice antihistamine, CO

F.Manifestări cardiovasculare

- Tahicardie: belladona, alcool,As, aspirină,amfetamine,cocaină,efedrină,nicotină,teofilină,antidepresive triciclice
- bradicardie: digitală,clonidină, organofosforate,cianaţi
- hipertensiune arterială:amfetamine, Pb,nicotină,antidepresive(pot da şi hipotensiune)
-hipotensiune:fenotiazine,meprobamat, clonidină,barbiturice,Amanita phalloides

Colapsul cardiovascular poate fi rezultatul: a)hipovolemie în cadrul unor tulburări digestive severe induse de toxic, hemoragie;

-Aritmii cardiace: digitală, antidepresive triciclice, exces de simpaticomimetice (picături nasale, fenotiazine) hipoxia severă de cauză toxică

- Perturbări EKG cu sau fără corespondent clinic:alungire QT (fenotiazine,chinidină,etilen-glicol,antidepresive) lărgire complex QRS (imipramină), blocuri a.v. şi intraventriculare(imipramină,digitală,clorochin,nicotină),modificări ST şi unda T

b)vasodilatație paralitică (vaseplegia) în intoxicațiile cu depresoare SNC

c)șocul cardiogenic prin reducerea inotropismului cardiac sau în tulburările severe de ritm (ex.intoxicație cu antidepresoare triciclice)

G.Manifestări respiratorii

Fenomenele severe de insuficiență respiratorie acută pot fi produse prin mecanisme diferite:

I.Absența sau ineficiența mișcărilor respiratorii sau obstrucții la nivelul căilor respiratorii cu hipoventilație alveolară de origine:

a)centrală: depresia centrilor respiratori: opiacee,barbiturice,organofosforate,alcool,anestezice,etc;

b)periferică: 1)reducerea calibrului căilor respiratorii: gaze sufocante(clor,fosfogen,etc.),vapori caustici(acid azotic,amoniac)=spasm bronșic reflex sau edem caustic laringian

2)obstrucție căi respiratorii prin hipersecreție bronșică: substanțe organofosforate sau edem pulmonar acut lezional; CO, acizi și baze caustice, halogeni,amoniac,gaze toxice,hidrogen sulfurat, etc.

3)perturbarea mecanicii respiratorii active= paraliziile musculaturii respiratorii prin blocarea transmisiei nervoase (organofosforate),a transmisiei neuromusculare (curare,anticolinesterazice de tipul fizostigminei,miostin sau organofosforate) sau prin decuplare stimul nervos-contracție musculară: intoxicații cu chelatori (EDTA pentru calciu, penicilamină,etc.),miorelaxante periferice.

II.Perturbarea directă a difuziei alveolocapilare a O_2 și CO_2 cît și amplificarea șunturilor arteriovenoase pulmonare. Survine în sindromul de detresă respiratorie idiopatică de tip adult (plămîn de șoc) în intoxicațiile severe însoțite de șoc sau edem pulmonar lezional.

III.Reducerea capacității de transport a sîngelui pentru O_2 din: a) hemolizele toxice; b)modificarea afinității Hb pentru O_2 în intoxicații cu CO și CO_2, methemoglobinemie. c)hipoperfuzia tisulară din cursul șocului toxic,depresie cardiacă (betablocante,barbiturice,antracicline,antiaritmice,etc)cel mai adesea asociat altor perturbări.

IV.Afectarea directă a metabolismului oxidativ celular (hipoxia histotoxică): blocarea sistemelor enzimatice celulare și decuplarea fosforilării oxidative: cianuri,hidrogen,fosforat,opiacee,anestezice,barbiturice,CO,etilenglicol, acid oxalic.

H.Semne renale

-nefropatii interstițiale: fenacetina sindrom nefrotic:sărurile de

fenilbutazonă,sulfamide,citostatice aur şi Hg,tridiona,Hg,penicilamina,fenilbutazona

-insuficienţa renală acută prin mecanisme multiple:

a)intoxicaţia induce o Insuf.renală funcţională prin hipotensiune arterială sistemică severă— persistenţa acesteia — nefropatie tubulointerstiţială acută (ex.în intoxicaţii cu antiaritmice,antidepresive triciclice,ciuperci otrăvitoare,etc.)

b)toxicul produce rabdomializă acută(opiacee,compresie musculară pe plan dur în comele prelungite,consecinţa convulsiilor de lungă durată: HIN,teofilină,etc) sau o hemoliză brutală intravasculară (methemoglobinizantele)= conduc la: Insuf.renală acută.

c)obstrucţie tubulară: medicamente care participă intratubular:intoxicaţie cu vitamina C cu precipitarea cristalelor de oxalaţi, precipitare de cristale de acid uric (eliberat masiv prin tratament citostatic), sulfamide,etc.

d)toxicitate renală directă: săruri de metale grele (Hg,Au,bismut,As) solvenţi organici (CCl_4,etilenglicol) substanţe de contrast iodate, antibiotice (oligozaharide,cefalosporine,neomicină).

In funcţie de mecanismul patogenic al perturbărilor,fenomenele clinice de insuficienţă respiratorie acută se asociază cu modificări ale gazelor sanghine: a)hipoxie - hipocapnie (insuficienţă respiratorie parţială; b)hipoxie - hipercapnie (hipoventilaţie alveolară) şi mai rar c)normoxemie - hipercapnie.

In afara analizei gazelor sanghine care au valoare absolută,cele 3 aspecte fiziopatologice menţionate au manifestări clinice orientative: a)tahipnee, paloare sau cianoză, tahicardie, creştere iniţială a TA apoi hipotensiune progresivă, perturbări psihice: agitaţie psihomotorie, confuzie, comă progresivă,tahiaritmii cardiace şi alterări ale traseului EKG de tip ischemie miocardică (în hipoxia severă, tulburări de conducere,colaps,convulsii,hipoxie,deces.

b)bradipnee sau tahipnee superficială insficientă,repetate crize de apnee cu cianoză care devine generalizată, senzaţie de sete de aer, tegumente reci, transpiraţii profuse,agitaţie psihomotorie,obnubilare comă. c)datorat în principal creşterii $PaCO_2$ (intoxicaţii cu CO_2):tahicardie,creşterea TA, tegumente calde, transpiraţii profuse, facies vultuos,hipersecreţie traheobronşică,cefalee marcată, agitaţie, apoi obnubilare, progresiv comă. Suprasadăugarea hipoxemiei agravează şi mai rapid tabloul clinic.

Principalele tablouri clinice bine definite în cursul intoxicaţiilor exogene:

2.Edemul pulmonar acut(cel mai des lezional,mai rar hemodinamic) (în principal în aspiraţiile de petrol şi derivate) asemănătoare cu pneumopatiile bacteriene.
4.sindromul de detresă respiratorie acută de tip adult.

I.Manifestări hematologice

1.Methemoglobinemia dobîndită, în intoxicaţiile cu substanţe oxidante transformă Fe^{++} în Fe^{+++}).
2.Hemolize acută intravasculară toxică, cu riscul insuficienţei renale acute prin blocaj tubular renal cu Hb.
a)Toxicitate directă: (dependentă de doză): anilină şi derivaţi, hidrogen arseniat, fenacetina, fenilhidrazina,Pb,Sulfone,Sulfamide.
b)hemoliză la bolnavi cu deficit de G-6-PD: favismul, antipaludice (mepacrină,chinină,primachina),chinidina,sulfamida,fenacetină,acid acetilsalicilic,cloramfenicol,furazolidon,nitrofurantoin.In aceste casuri hemolizele survin şi la doze foarte mici.
c)Mecanisme alergice: chinina,chinidina,fenacetina,PAS,HIN,amidopirina, penicilina,Clorpromazina,metil dopa.
3.Aplazie medulară:citostatice,radiaţii ionizante,benzen,cloramfenicol,săruri de aur,sulfamide,DDT, etc.Agranulocitoza poate fi produsă de intoxicaţiile cu piramidon,antimalarice,antitiroidiene,antimetaboliţi,cloramfenicol,clorpromaxina.
4.Anemii cu aspect megaloblastic: methotrexat, aminopterina,nitrofurantoin,pirimetamina,fenobarbital sau hidantoina administrate cronic, etc.
5.Prezenţa de celule lupice: săruri de aur, anticonvulsivante, anticonvulsivante, antitiroidiene, HIN,Hidralazină,metildopa, sulfamide, nitrofurantoin;
6.Tulburări de hemostază de cauze multiple: a)carenţă de vit.K în intoxicaţiile ca antivitamine K sau tulburare de producţie a factorilor vit K dependenţi (II,VII,IX,X) datorată insuficienţei hepatocitare toxice.Clinic: hematurie, hemoragie digestivă, hematoame intramusculare; b)coagulopatia de consum din colapsul toxic (ex.intoxicaţia cu Amanita phalloides), hemolize toxice şi fibrinoliza excepţională (intoxicaţie cu Arsenic); c) trombocitopenie datorate fie afectării producţiei (diuretice,tiazidice,alcool etilic,hormoni estrogeni), fie efectului asupra plachetelor circulante şi mai ales distrucţieiperiferică de natură imunologică (paracetamol,aspirină,fenilbutazonă,salicilaţi,cefalotină,novobiocină,chinidină,anticonvulsivante,etc.)

Perturbări ale metabolismului hidroelectrolitic şi ale echilibrului acidobazic

Acţiunea directă a toxicelor asupra unor variate ţesuturi şi organe, inclusiv la nivel enzimatic tisular cît şi numeroase tulburări fiziopatologice legate de afectarea acestora sau a mecanismelor compensatorii, induc apariţia unor grave dezechilibre hidroelectrolitice şi/sau acidobazice care uneori trec pe primul plan al manifestărilor clinice şi/sau al necesităţilor terapeutice de primă urgenţă.

Perturbările acidobazice principale:

1.Acidoza respiratorie (prin hipercapnie): intoxicaţii cu CO_2 (rar), cel mai frecvent intoxicaţii ce realizează o hipoventilaţie alveolară gravă, cu instalare rapidă: obstrucţii căi respiratorii (ex.prin edem laringian), depresiune centri respiratori,perturbarea mecanicii respiratorii,etc.Descori hipercapnia se asociază cu hipoxemia,generatoare de acidoză metabolică realizînd acidoză mixtă.

2.Acidoza metabolică: în afara intoxicaţiilor care determină hipoxie severă (ex.şocul toxic), în genesa acesteia mai intervin pierderi de baze pe cale digestivă (prin diaree) şi/sau renală (ex.acetazolamida ce produce diureză alcalină); b)perturbarea eliminării H^+ pe cale renală: nefropatii acute toxice pînă la insuficienţa renală oligoanurică, fie acidoza tubulară în intoxicaţia cu tetraciclină degradată. c)agresiune acidă directă prin aport crescut de acidifiante (clorură de amoniu, sau clorhidrat de arginină), pesticide organoclorurate, alcooli (alcool etilic,metilic,etilenglicol,paraldehida),salicilaţi, HIN,etc.

3)Alcaloza metabolică: perfuzii masive cu alcalinizante (intoxicaţii iatrogene), pierderi masive de clor prin vărsături, creşterea eliminărilor renale de H^+ în cazul aportului deficitar de K.Alcaloza metabolică severă şi prelungită se poate la rîndul ei să se însoţească de hipokaliemie prin pierderi umane mari de K, cu efecte negative cardiovasculare.

4)Alcaloza respiratorie este în general datorată hipercompensării pulmonare a unei acidoze metabolice, cît şi în cazul polipneei indusă de diverse droguri: cofeină,amfetamina, salicilaţi.

Alcaloza, atît metabolică cît şi aceea respiratorie,pot precipita manifestări clinice severe în caz de hipocalcemie.

B)Dezechilibrele hidroelectrolitice: deshidratare sau hiperhidratare cît şi afectarea pentru fiecare a sectorului extracelular,celular sau mixt depid de manifestările clinice toxice:1)pierderi lichidiene şi electrolitice, raportul între importanţa pierderilor de Na

şi cele de apă, căile de pierdere: pulmonară (pentru apă,prin hiperventilaţie), cutanată (transpiraţii profuze), digestivă sau renală b)tulburarea aportului hidroelectrolitic (ex.intoxicaţiile cu corozive; c)aspiraţii gastrice şi intestinale prelungite. In aceste cazuri se produc sindroame de deshidratare, de severitate diferită.
2.Fenomenele de hiperhidratare survin în cazul: a)aport excesiv de lichide şi electroliţi în perfuziile i.v.; b)tulburarea eliminării renale a apei şi electroliţilor, în cazul reducerii diurezei în insuficienţă renală acută. Dacă sindroamele de deshidratare acută pot conduce la şocul hipovolemic, în cazul stărilor de hiperhidratare pot surveni manifestări clinice de edem cerebral sau fenomene de suprasolicitare cardiovasculară, ca HTA şi chiar insuficienţă cardiacă pînă la edem pulmonar acut. Dezechilibrele electrolitice concomitente au o importanţă deosebită, motiv pentru care o cît mai completă investigare a valorilor acestora (Na,K,Cl,Calciu,Fosfor,Magneziu) cî şi monitorizarea aportului şi eliminările lor se impun în numeroase cazuri de intoxicaţii acute.

Diagnosticul pozitiv

Datele anamnestice: care pot orienta cînd sînt suficiente, care este toxicul în cauză, situaţia cea mai favorabilă dar nu şi cea mai frecventă.In cazul cînd toxicul nu este cunoscut de familie sau însoţitorii copilului, sînt necesare cît mai multe date privitoare la: perioada de latenţă pînă la primele simptome şi progresiunea ulterioară a acestora, calea de pătrundere (ingestie, inhalaţie,cutanată),eventual tratament aplicat pînă în momentul consultului şi eficacitatea acestui tratament, terenul bolnavului (afecţiuni anterioare sau concomitante care ar putea fi agravate de intoxicaţie),mod de reacţie,etc.

Asemenea date chiar dacă nu precizează exact toxicul în cauză pot permite stabilirea măcar a grupului de substanţe din care face acesta parte, examenul clinic şi unele date paraclinice aducînd deseori argumente în favoarea unui anumit toxic.

In cadrul examenului clinic care trebuie să fie complet şi cît mai rapid efectuat pentru a nu întîrzia şi mai mult terapia, esenţială este evidenţierea debutului brusc al simptomelor, ceea ce constituie un argument major în favoarea intoxicaţiei.Aprecierea cu predilecţie a situaţiei obiective cardiorespiratorii şi neurologice este obligatorie deoarece deseori starea deosebit de gravă sub aceste aspecte impune concomitent şi măsuri de resuscitare cardiorespiratorie.

Investigaţiile paraclinice trebuiesc orientate spre mai multe direcţii:

a)examenul toxicologic (cel mai precis), deseori greu de efectuat,care presupune obligativitatea de colectare şi trimitere la laborator: primul lichid de vărsătură şi/sau spălătură gastrică,sînge recoltat pe anticoagulant, probe de urină (iniţială şi apoi din următoarele 6-12 ore pentru a aprecia eliminarea toxicului).

b)Teste de depistare rapidă a toxicului (orientare pe baza aspectului clinic): 1.în urină:- cristale numeroase de oxalaţi de calciu: intoxicaţii cu acid oxalic, etilenglicol.

- prezenţa de corpi cetonici: intoxicaţii cu salicilaţi, metanol,acetonă, alcool izopropilic;= culoare brunroşietic - violet la hîrtia reactiv Phenistix.
- glicozuria: intoxicaţie cu Pb, cofeină
- miglobinurie: phencyclidine
- porfirinurie: intoxicaţii cu Pb
- culoare roşie-portocale: Pyridium, rifampicină, fenotiazine; culoare purpurie: salicilaţi
- culoare verde sau albastru verzui: albastru de metilen, amitriptilină
- reacţie cu clorură ferică (soluţie 10%): cîteva picături peste 5-10 ml urină, poate apare culoarea: purpurie (salicilaţi), cenuşie (HIM), purpurie-maronie (fenotiazine), verde (lysol);-evidenţierea paranitrofenolului=intoxicaţie cu organofosforate. In lichidul de spălătură gastrică: - pentru imipramină reactivul Forest (bicromat de K acid percloric, ac.azotic şi sulfuric) = coloraţie verde.
- pentru fosfaţi organici: căutarea metabolitului paranitrofenol în lichidul de spălătură gastrică prin adaos de NaOH:coloraţie galbenă.
- pentru preparate de fier: lichidul de spălătură + soluţie 30% de apă oxigenată + desferioxamină soluţie= coloraţie de la portocaliu la roşu închis în funcţie de cantitate.

3)In sînge: determinarea concentraţiilor sanghine, mai ales în cazul intoxicaţiilor medicamentoase, unde deseori nivelul sanghin eficace este apropiat de cel toxic (ex.barbiturice,digitalice,teofilină,etc.) Investigarea consecinţelor fiziopatologice ale acţiunii toxicului,în principal, perturbarea homeostaziilor organismului: ionogramă sanghină (Na,K,Cl,Calciu,Fosfor) ± urinară, osmolaritate sanghină şi urinară (important raportul dintre ele),parametrii Astrup ± Rezerva alcalină, analiza gazelor sanghine (PaO_2, $PaCO_2$ dar şi răsunetul visceral:glicemie, teste de citoliză hepatică,coagulogramă,amoniemie,uree,creatinină acid uric,EKG, ex.FO.In unele situaţii examenul radiologic poate evidenţia prezenţa unor tablete radioopace:cloralhidrat,metale grele,fier

fenotiazine (D.Pascoe 1984).

Tratament Are mai multe aspecte: A)profilaxia intoxicaţiilor acute,absolut esenţială pentru reducerea incidenţei în creştere a intoxicaţiilor acute în paralel cu introducerea în utilizare de noi produse chimice sau medicamente.Aşa cum s-a mai arătat o adevărată şi eficientă profilaxie nu poate fi decît rezultatul acţiunii concertate a personalului medicosanitar,familia,organisme statale (radio,televiziune,presă) etc,şcoala,industrie chimică,etc., în care medicul trebuie să aibă rol coordonator.In acest scop se impune o cunoaştere foarte precisă a dozajului, a efectelor secundare cît şi a indicaţiilor diferitelor droguri,pentru excluderea posibilităţilor de intoxicaţii iatrogene şi în al doilea rînd pentru a putea efectua o educaţie sanitară adecvată populaţiei.

Tendinţa mare de recidivă a intoxicaţiilor la copilul mare şi adolescent explică necesitatea şi în acelaşi timp obligativitatea medicului pediatru de a conlucra şi cu alte specialităţi de tipul neuropsihiatriei infantile,pentru diagnosticarea anomaliilor comportamentale şi terapia lor adecvată.

b)Mijloace terapeutice comune tuturor intoxicaţiilor indiferent de toxicul în cauză.Datorită rapidităţii absorbţiei toxicului în numeroase cazuri a severităţii simptomatologiei şi prognosticului evolutiv, intoxicaţiile acute trebuiesc considerate drept mari urgenţe şi terapia să fie instituită din primul moment,chiar de la domiciliul bolnavului şi chiar dacă mijloacele care sînt la dispoziţie sînt nespecifice.Terapia va fi continuată pe tot parcursul transportului spre o unitate sanitară capabilă de a efectua tratamentul adecvat, notîndu-se evoluţia simptomelor iniţiale şi a celor survenite pe parcurs a funcţiilor vitale(respiraţie,circulaţie)cît şi efectele terapiei aplicate.
Obiectivele tratamentului: I.Prevenirea sau reducerea absorbţiei toxicului prin îndepărtarea,reducerea cantităţii de toxic sau neutralizarea sa la nivelul porţii de intrare.
II.Reducerea concentraţiei toxicului din sînge sau ţesuturi prin creşterea eliminării sale şi/sau neutralizarea toxicului (atunci cînd este posibil)
III.Tratamentul nespecific al perturbărilor severe ale funcţiilor vitale:respiratorie şi cardiovasculară,cît şi a funcţionalităţii SNC pînă în momentul cînd acţiunea toxicului poate fi suprimată(neutralizare prin antidot,epurare,metabolizare,etc.): o atenţie deosebită trebuie acordată menţinerii funcţionalităţii renale ce poate fi grav afectată atît de toxic direct cît şi de gravele perturbări hemo -

dinamice care pot surveni în cursul intoxicaţiei. În acelaşi timp trebuie monitorizat echilibrul hidroelectrolitic şi acidobazic al intoxicatului, cu corecţie promptă a oricăror dezechilibre survenite. Susceptibilitatea crescută la infecţii impune manevre şi îngrijiri aseptice. Antibioterapia nu trebuie să reprezinte un tratament de rutină ci doar în situaţii speciale şi justificate(ex.complicaţiile pulmonare ale hidrocarburilor volatile, substanţe caustice corozive).

I.-Metodele diferă în funcţie de poarta de intrare:

a) calea pulmonară(intoxicaţii prin inhalare) : scoaterea intoxicatului din mediul toxic;

- în funcţie de prezenţa sau absenţa respiraţiei şi a eficienţei acestuia: ventilaţia artificială(prin hiperventilaţie artificială se favorizează eliminarea unei cantităţi de toxice volatile);
- oxigenoterapia;

b) Calea cutanată: contaminarea poate fi efectuată prin spălarea cu săpun şi cantităţi mari de apă sau numai cu apă simplă, evitîndu-se frecarea intensă a pielii. În cazul toxicelor sub formă de soluţii uleioase, iniţial se vor folosi solvenţi organici(alcool,acetonă) şi ulterior spălare cu apă şi săpun. Eroziunile şi ulceraţiile cutanate pot beneficia de tratament ca în arsuri.

- neutralizarea causticelor alcaline sau acide cu soluţii de acizi sau respectiv de baze slabe(acid acetic şi respectiv bicarbonat de Na) prin tamponare uşoară a zonelor afectate, însă doar după spălarea cu apă a tegumentelor(în alte condiţii pot apare reacţii exotermice acid-bază, cu agravarea leziunilor.

c) Mucoasa conjunctivală: - spălare cu ser fiziologic căldut, apă sterilă şi în lipsa acestora cu apă simplă, jetul de lichid fiind cu mică presiune.

- nu se administrează local antidoturi;
- terapia de bază a leziunilor conjunctivelor şi corneei aparţine serviciilor de specialitate.

d) Calea parenterală: pentru toxicele injectate:

- aplicarea de garou proximal de locul injectării avînd grijă să se menţină pulsul perceptibil la arterele subjacente(altfel pericol de leziuni ischemice);
- crioterapie: aplicarea de pungi cu gheaţă la locul injectoriu poate întîrzia absorbţia toxicului;
- eliminarea unor cantităţi de toxic neresorbite prin sucţiune la locul injectării sau chiar o excizie chirurgicală de ţesut.

e)Calea gastrică este de departe cea mai frecvent implicată. Presupune trei grupe de măsuri: 1.evacuarea gastrică prin provocare de vărsături şi spălătură gastrică; 2.utilizarea de antodoturi nespecifice (locale); 3.accelerarea evacuării intestinale.

1.- Evacuarea gastrică este contraindicată în: - condiţii dependente de bolnav: obnubilare - comă (risc de aspiraţie în căile respiratorii convulsii.

- condiţii legate de toxic: caustice (agravare a leziunilor); intoxicaţii cu derivaţi de petrol sau produşi toxici spumanţi (pericol de edem pulmonar acut: prevenirea riscului de aspiraţie intrabronşică= intubaţie prealabilă traheală cu sondă cu balonaş gonflabil).

- provocarea de vărsături: - mecanică: stimularea a peretelui posterior al faringelui cu spatula,linguriţă,deget,eventual după ce ingeră 1 pahar apă caldă. La copilul mic şi sugar: obligatorie poziţia declivă a capului pentru reducerea riscului de aspiraţie în căile respiratorii.

- farmacologică: a)sirop de ipeca 1 ml/kg(mx.30 ml) + 1-2 pahare cu apă.Lipsa de acţiune în 20-30 minute: se poate repeta doza.Eficacitatea siropului este redusă de administrarea prealabilă a cărbunelui activat; b) apomorfină 1,25mg/10 kg i.m.Acţiunea apare în cîteva minute, are însă riscul depresiunii respiratorii caz în care trebuie administrat naloxone (Narcan) 0,01mg/kg i.v.In plus opiacesle vomitive sînt contraindicate în ingestiile de alcooli, eteri, organofosforate,cloramfenicol, inhibitori M.A.O.

b) Spălătura gastrică este mai eficace decît provocarea de vărsături (evacuarea incompletă), dar în numeroase situaţii o completează(toxice aderente de mucoasa gastrică, metale grele, imipramina,etc.).

Pentru eficacitatea maximă spălătura gastrică trebuie efectuată cît mai precoce (în primele 4 ore de la ingestie), excepţie de la regulă deci putînd fi efectuată şi mai tardiv:

- absorbţie lentă a unor toxice: digitalice, barbiturice, fenotiazine.

- toxice care se resecretă în stomac: arsen, imipramină (concomitent se administrează şi cărbune activat la 4 - 6 ore, ca inactivator al substanţei)
- stomacul plin în momentul ingestiei toxicului
- la domiciliu s-au administrat cantităţi mari de lapte, pansamente gastrice, etc.

In cazul bolnavilor comatoşi spălătura gastrică se va face după intubarea traheală prealabilă cu sondă cu balonaş gonflabil.

Totdeauna se va utiliza o sondă Faucher diametru mare (nr.8 sub 2 ani şi nr.12 peste această vîrstă). Introducerea sondei se face pe gură, lubrefiere cu apă, nu cu soluţii uleioase. Primele cantităţi de conţinut gastric se colectează pentru examenul toxicologic.

Lichidul utilizat pentru spălătură va fi format din apă cu 4,5g Na Cl (în părţi egale apă şi ser fiziologic pentru evitarea hipotoniei plasmatice severe). De asemenea de la început în lichidul utilizat pentru spălătură se poate adăuga suspensie de cărbune activat.

Se repetă introducerea le lichid şi evacuarea sa prin sifonaj pînă cînd lichidul devine limpede şi eventualele reacţii calitative pentru toxic s-au negativat (ex.la imipramină, fier, etc.) Cel mai adesea la terminarea spălăturii, înainte de extragerea tubului (necesită o bună pensare a tubului pentru riscul de aspiraţie în căile aeriene) se lasă în stomac o suspensie de cărbune activat.

2. Neutralizarea locală (nespecifică) a toxicului: poate fi iniţiată chiar de la domiciliul bolnavului: administrare de albuş de ou crud, lapte (precipită Hg, As, metale grele, în general reducîndu-le absorbţia). Totuşi laptele şi uleiul nu trebuiesc folosite în cazul toxicelor liposolubile cărora le cresc absorbţia. Ceaiul concentrat, soluţia de acid tanic 4% sau de hipermanganat de potasiu 1/5000-1/10.000 sînt neutralizante, eficiente, ale alcaloizilor (atropină, morfină). Oţetul diluat sau sucul de citrice şi respectiv soluţia de $NaHCO_3$ pot fi utile ca neutralizante ale corozivelor alcaline sau acide, dar numai rapid după intoxicare (ulterior nu-şi mai au justificare). Uleiul de parafină se introduce în stomac în cazul toxicelor liposolubile: pesticide organoclorurate, hidrocarburi (nu lapte sau untdelemn), în cantitate de 3 ml/kg.corp.

Cărbunele activ în cantităţi mari şi introdus repetat este considerat drept cel mai util neutralizant la nivel gastric. Cărbunele activat (15-30g/doză în suspensie apoasă sau 0,5-1g/kg/doză repetat la 4 - 6 ore), este util în intoxicaţiile cu: paracetamol, aspirină, opiacee, fenilbutazonă, barbiturice şi alte anticonvulsivante, amfe-

vamine, chinină, chinidină, digitalice, atropină, ioduri, ipeca, antidepresive triciclice, muscarină, nicotină, oxalaţi, organofosforate, fenoli, stricnină, teofilină, tolbutamid, antimalarice de sinteză, meprobamat, etc. Este în schimb ineficient în intoxicaţiile cu metale grele, alcool etilic şi metilic, baze sau acizi corozivi. Eficienţa cărbunelui activat este superioară "antidotului universal" format din oxid de Mg şi acid tanic.

Efectul maxim este obţinut cînd cărbunele activat este administrat în primele 30 minute de la ingestie.

B. Accelerarea evacuării intestinale pentru scăderea absorbţiei intestinale a toxicului. Se folosesc purgative, care se pot introduce pe sonda gastrică după terminarea spălăturii: sulfat de Na 2 g/an de vîrstă, mai rar sulfat de Mg 0,25g/kg (contraindicate la casurile cu reducerea diurezei, absorbţia intestinală bună poate predispune la nivele serice periculoase: depresie SNC şi mai ales respiratorie). Purgativele sînt contraindicate în intoxicaţiile cu substanţe corozive sau fosfor şi diareele acute preexistente.

II. Reducerea concentraţiei toxicului din sînge prin creşterea eliminării sale (metode de epurare) şi neutralizarea toxicului se adresează cantităţilor de toxic care au fost absorbite în organism, datorită insuficienţei metodelor de eliminare sau neutralizare ale acestuia la nivelul porţii de intrare.

II. Metode de epurare a toxicului

A- pentru toxicele volatile: epurare pulmonară prin hiperventilaţie (pentru CO, hidrogen sulfurat, eter etilic, cloroform, acetona, benzina, benzen, unele hidrocarburi clorate).

B- epurarea renală prin diureză osmotică ± diuretice (furosemid) se adresează în general toxicelor hidrosolubile şi cu mică afinitate pentru proteinele plasmatice şi deci care apar în filtratul glomerular, (toxice care nu se fixează redusă pe proteinele plasmatice şi tisulare= toxicele liposolubile). Diureza forţată este mai eficientă în cazul toxicelor care se elimină predominent renal dar şi în cazul celor metabolizate hepatic eliminarea renală a unei mari cantităţi de toxic poate reduce afectarea hepatică concomitentă.

Condiţie obligatorie a aplicării diurezei osmotice este aceea a prezenţei unei diureze corespunzătoare, fiind deci contraindicată în insuficienţa renală şi cardiacă (inclusiv edemul pulmonar acut cînd există pericolul supraîncărcării volemice). De asemenea diureza osmotică este contraindicată în colapsul toxic cu abolirea filtrării glomerulare, dar hipotensiunea arterială cu păstrarea diurezei permite

fectuarea ei deoarece aportul lichidian abundent poate redresa hemodinamica bolnavilor.Cantitatea de lichide administrate este dublul nevoilor fiziologice,deci 4 litri/m^2/zi putînd favoriza o diureză de 0,1 ml/kg/minut şi o densitate urinară sub 1025. Aceşti bolnavi trebuiesc însă monitorizaţi atent în privinţa aportului de lichide şi a eliminărilor urinare, pentru evitarea hiperhidratării, cît şi în privinţa homeostaziei electrolitice şi acidobazice prin ionograma sanghină şi parametrii Astrup, osmolaritatea plasmatică, pentru a nu surveni dezechilibre periculoase.

In afară de valorile mari ale filtratului glomerular, eliminarea toxicelor depinde în mare măsură şi de pH-ul urinar.

Toxicele nelegate de proteine care trec în filtratul glomerular sub influenţa modificării de pH urinar ionizează în proporţii diferite,numai fracţiunea neionizată suferă retroresorbţia pasivă tubulară,fracţiunea ionizată nefiind resorbită, deci se elimină urinar.

Diureza osmotică poate fi: a)neutră: cel mai frecvent utilizată; compoziţia lichidelor: glucoză 10%, Na^+ 4-5mEq/kg şi K^+ 2-3mEq/kg şi manitol 20% 2 g/kg/ 24 ore în 4-6 prize sau 1/3 din cantităţi manitol 10%, 2/3 glucoză 10% cu Na 45mEq/l, K^+ 30-40mEq/l sub formă de KCl. (Gh.Mogoş).

b)alcalinizantă: obţinînd un pH urinar în jurul valorii de 8,situaţie în care se reduce reabsorbţia tubulară a toxicului. Este utilă în cazul acizilor organici (acid nicotinic, acid validixic), barbiturice, salicilaţi, alcooli,fenoli,fenotiazine,sulfamide,aldehide. Cantitatea de lichide perfuzabile : 4 l/m^2/zi.Compoziţia lichidelor de perfuzie: asemănătoare cu aceea de la punctul a, alcalinizarea fiind realizată prin perfuzii cu $NaHCO_3$ 2-3 mEq/kg/doză administrată într-o oră sau 1/3 cantitate manitol 10%,2/3 glucoză 10% cu bicarbonat de Na 20-25 mEq/l, KCl 30-40mEq/l, Na^+ 45-50mEq/l (scăzînd aportul de Na sub formă de bicarbonat).

c)diureza osmotică acidifiantă, posibil de efectuat doar la bolnavii fără o acidoză sanghină preexistentă importantă. Este indicată în intoxicaţia cu amfetamine, antihistaminice,clorochin,chinină,chinidină, barbiturice,teofilină,cofeină,imipramină (prezenţa şi de tulburări de conducere cardiacă impune din contra alcalinizarea cu lactat de sodiu sau bicarbonat de Na). Cantitatea de lichide perfuzate: 4l/m^2/zi conţinînd în compoziţie manitol,glucoză,Na şi K în cantităţi similare ca la punctul a,iar acidifierea se poate obţine cu soluţii de clorhidrat de arginină, clorură de amoniu 75mg/kg/corp/doză cu maximum 8g/ doză, la 6 ore i.v.,pînă la mx. 6-8gr./24 ore,acid ascorbic

clorură de Calciu 1 g la 1,5-2l de perfuzie,monitorizînd pH-ul sanghin pentru a nu induce o acidifiere prea importantă a sîngelui.
Diureza forţată cu debite mari,utilizată uneori la adult (perfuzare pînă la 12 litri/24 ore) nu este indicată la copil.
Q.-Metode de epurare extrarenală prin dializă: sînt utilizate doar în cazuri foarte grave şi mai ales cînd se asociază cu insuficienţă renală, colaps,depresie respiratorie,deci în cazul insuficienţei tratamentului medical aplicat.Dializa este utilă şi deci indicată în cazul toxicelor dializabile (nelegate sau puţin legate de proteinele sanghine sau nu se acumulează în ţesuturi) şi în cazurile cînd toxicitatea este strict corelată cu concentraţia sanghină.Principalele toxice dializabile:

-Alcooli: etilic, metilic, etilenglicol
-Antibiotice:Hin,cefalotină,cefaloridină,betalactamine,streptomicină,gentamicină,Kanamicină,polimixina,cloramfenicol,tetracicline
-Toxice halogenate: bromuri,fluoruri, ioduri,cloruri
-Toxice endogene(uneori consecinţa intoxicaţiilor acute): amoniac,acid uric,bilirubină conjugată,acid lactic, oxalaţi,cistină
-săruri sau izotopi ai metalelor: stronţiu,calciu,fier,Pb,Na,K,Mg
-Analgezice:aspirină,fenacetină,paracetamol,piramidon
-Barbiturice:fenobarbital, ciclobarbital,amobarbital,pentabarbital,secobarbital
-Tranchilizante sc.sedative: meprobamat, codeină, clorhidrat,paraldehidă,primidonă, difenilhidanitoina,glutetimida,litiu,heroină
-Toxice diverse: anilină şi derivate,clorat de Na şi K, acid boric,chinină,atropină,tiocianat,methotrexat,ergotamina,ciclofosfamida,digoxina (parţial)

Modalităţi de realizare a dializei:
a)dializa peritoneală, necesită mijloace tehnice mai reduse, dar eficienţa ei este de 3-4 ori mai redusă ca hemodializei
b)hemodializa: metoda cea mai eficientă şi curent utilizabilă pentru epurarea toxicelor, mai ales în cazul intoxicaţiilor severe cu paracetamol, amanita phalloides, teofilină,As,Clorhidrat,etilenglicol, alcooli: (etilic, metilic şi izopropilic), salicilat, HIN.

In afară de epurarea toxicelor, cele două metode sînt utile şi pentru corecţia tulburărilor hidroelectrolitice şi acidobazice severe ce survin în cursul intoxicaţiilor severe şi mai ales în condiţii de oligoanurie
c)Dializa lipidică (variantă a hemodializei, care prin vehicularea

unei substanţe uleioase nivelul membranei de dializă absoarbe cantităţi importante de toxice liposolubile) utilizabilă în cazul toxicelor liposolubile: fenobarbital,fenotiazine,etc.

D)Alte metode de epurare extrarenală:

a)hemoperfuzia sau hemabsorbţia tehnică de circulaţie extracorporală modernă care constă în trecerea sîngelui bolnavului printr-un cartuş cu cărbune superactivat sau răşină schimbătoare de ioni reţinîndu-se cu mare eficienţă unele toxice:fenobarbital,glutetimidă,salicilaţi,meprobamat,digitalice,faloidină,As, fenacetină,erbicide,insecticide,solvenţi organici. In afară de eficienţa mare are avantajul că poate fi efectuată chiar la patul bolnavului şi nu antrenează dezechilibre hidroelectrolitice şi acidobazice majore.

b)Plasmafereza a fost utilizată în cazul toxicelor nedializabile.

c)Exanghinotransfuzia îşi are indicaţii de elecţie limitate la situaţii particulare severe: intoxicaţii cu substanţe toxice hemolitice, nedializabile (veninuri, toxice naturale vegetale), methemoglobinizante(anilina, cloratul de Na sau K), toxice legate predominent de proteinele sanghine şi în lipsa unor antidoturi specifice (ex.CO),nivele plasmatice crescute de salicilaţi, acid boric, cloraţi, fenoli, fosfor, tetraetil de Pb, metanol,etilen glicol.

Exanghinotransfuzia trebuie efectuată însă precoce înaintea apariţiei efectelor tisulare majore ale toxicelor (CO, methemoglobinizante), a)fixării importante tisulare a acestora (metanol,tetraetil de Pb), sau a instalării insuficienţei renale acute severe.

Cantităţile mari de sînge utilizate restrînd efectuarea ei la sugar şi copilul mic, excepţional la alte vîrste.

Neutralizarea toxicelor prin antidoturi specifice : compuşi chimici capabili să inactiveze toxicele sau să antagonizeze efectele acestora: a)prin reacţii chimice (competiţie,chelare,oxidare,reducere, substituţie), denumite şi antidoturi propriuzise; b)antidoturi "fiziologice" sau antagonişti farmacologici care combat efectele toxicelor absorbite la nivelul diferitelor structuri tisulare prin intermediul unor ecţiuni fiziologice contrare asupra aceluiaşi sistem sau organ, fără a modifica structura toxicului sau a interacţiona cu acesta. Principalele antidoturi utilizate în intoxicaţii sînt prezentate în tabel (pag. 694) In afară de aceste antidoturi unele droguri au acţiuni asemănătoare: a)antidoturi compensatorii care reprezintă un tratament substitutiv al deficitului metabolic indus de toxic: glucoză pentru hipoglicemia din intoxicaţiile cu antidiabetice orale şi/sau insulină,acidul folinic (leucovorina) în intoxicaţiile cu

citostatice antifolice (aminopterină, methotrexat), gluconatul de calciu în hipocalcemiile severe induse de fluoruri şi oxalaţi. Alteori toxicul induce deficite importante de cofactori enzimatici esenţiali, al căror aport terapeutic reduce efectele toxicului: Vit.B_6 în doze mari în intoxicaţiile cu izoniazidă (HIN), Vit.B_6 şi B_1 în intoxicaţia cu alcool etilic, dozele mari de vitamine prin stimularea alcooldehidrogenazei endogene crescînd ritmul epurării endogene prin metabolizare;

b) Substanţe care potenţează acţiunea antidoturilor (acţiune nespecifică): lactatul de Na în tulburările severe de conductibilitate miocardică (intoxicaţii cu imipramină, chinidină, salicilaţi, cianuri, etc.); glucagonul ca hormon hiperglicemiant şi slab inotrop pozitiv în hipoglicemiile severe toxice însoţite de depresia contractilităţii miocardice; piracetamul ca stimulant al metabolismului energetic cerebral în comele toxice prin alcool etilic (efect rapid), deprimante ale SNC, CO, etc. citocromul C (preparatul Cyto Mack) în intoxicaţia cu CO

Principalele antidoturi utilizate în intoxicatiile acute

(modificat după G.Mogoş)

Antidoturi chimice:

Agentul toxic	Antidotul
A.Complexarea toxicului(chelere)	
As,Br,Cr,Co,Cu, Pb,Mg,Au	Dimercaptopropanol (Dimercaprol,BAL) 3-4mg/kg/doză la 4-8ore timp de 5 zile,apoi 3mg/kg/ doză la 12ore timp de 8-10 zile
Pb,Fe,Hg,Cu, nichel,Ca,Mg, Plutoniu,uraniu	Etilen diamină tetraacetat calcic (EDTA)50-75mg pe zi /2-3 prize i.m.sau i.v.5-7zile
Calciu	EDTA sodic
Fier	Desferioxamina
Cu,Hg,Pb, derivaţă organomercuriali	Penicilamina 25-50mg/kg/zi/os în 2-3 prize
Heparină	Protamină sulfat
Cianuri	Tetracematal dicobaltic(Kelocyanor) Methemoglobina obţinută prin nitrit de amil sau nitrat de Na
Insecticide organofosforate	Reactivatori de colinesterază:Pralidoxima (PAM-2Contrathion) Obidoxima(Toxogonin)
B)Amplificarea inactivării prin metabolizare:	
Cianuri	Thiosulfat de Na
C)Creste eliminarea specifică a toxicului	
Bromuri	Cloruri
D)Blocarea eliberării de metaboliti activi mai toxici	
Alcool metilic	Alcool etilic
Stilen glicol	
E)Mecanism competitiv	
Săruri de bariu	Sulfat de Na
F)Reducere	
Toxicd methemogl.	Albastru de metilen,thionină,ac.ascorbic

Antidoturi fiziologice sau antagonisti farmacologici:

Agentul toxic	Antidotul
Colinergice(Ach)	Atropina
Fizostigmina	
Insecticidele Organofosforate	
Anticolinergice Atropinice Antihistaminice Fenotiazina Antidepresoare triciclice	Fizostigmina
Curare antidepolarizante	Prostigmină (Miostin)
Morfină şi derivaţi	Nalorfina
	Levalorfan(Lorfan)
Codeină	
Petidină	Naloxone(Narcan)
Amfetamine	Clorpromazina
Fenotiazină Clorpromazina	Difenilhidramino (Benadryl)
Oxid de carbon	Oxigen (100% hiperbar)
Noradrenalină Efedrină	Alfablocante: fentolamina, Hydergine
Izoprenalină Orciprenalină	Betablocante: Propranolol
Anticoagulante	Fitomenadiona
Histamină	Antihistaminice

Manifestări clinice şi terapia principalelor intoxicaţii la copil: Intoxicaţia digitalică

Doza toxică este de 20-50 ori mai mare ca doza de întreţinere zilnică, intoxicaţia survenind mai frecvent şi fiind mai gravă în cazul digitoxinei comparativ cu lanatozidul C (eliminare mai lentă cu posibilitatea de cumulare). Modalităţi de intoxicaţie: supradozaj, ingestie accidentală (la copilul mic), iar în scop de sinucidere.

Manifestări clinice:

a) digestive: anorexie, greţuri vărsături mai ales în cazul preparatelor orale de digitalis (pot lipsi la preparatele injectabile purificate), diaree (pericol de hipopotasemie)

b) neurosenzoriale: mai tardive, inconstante: vedere neclară, discromatopsie (vedere galbenă sau verde), cefalee, somnolenţă, stare confuzională, halucinaţii, convulsii, comă.

c) Semne cardiovasculare (în peste 80-90% din cazuri, cele mai grave şi responsabile de letalitatea de peste 15%): - deprimare automatismului sinusal; bradicardie; - tulburări de conducere: sinoatriale şi atrioventriculare: blocuri a.v.: gr. I, II, III, disociaţie a.v;
- aritmii: extrasistole atriale, ventriculare (bigeminism)

EKG: în afara tulburărilor de ritm şi conducere menţionate, care se pot asocia sau varia de la o zi la alta, sînt prezente semnele de impregnare digitalică (nu semnifică supradozajul): scurtare QT, subdenivelare ST cu aspect de cupă (concavitatea superioară), aplatizare şi apoi inversare undă T şi apariţia undei U.

Factori favorizanţi ai toxicităţii digitalice: hipokaliemia, hipomagneziemie, hipercalcemie, hipoxemie severă, leziuni miocardiace severe (cardiomiopatii, hipo şi hipertiroidism.) Tratament: - pentru preparatele orale: spălătură gestrică, chiar dacă bolnavul a prezentat vărsături, utilizînd suspensia de cărbune activat, fie provocare de vărsături cu sirop de ipeca

- administrare de colesteramin- răşină schimbătoare de ioni + insolubili 2-4 g la 6 ore p.os.

- fixarea digitalicelor rapid pe fibra miocardică şi proteinele plasmatice reduce eficienţa diurezei forţate cu furosemid, manitol cît şi hemodializa şi dializa peritoneală.

- în supradozajul acut cel mai frecvent se decelează hiperkaliemie încît deşi K poate fi considerat drept un antidot al digitalei nu va fi administrat decît în cazul evidenţierii hipokaliemiei (de la început sau după corecţia acidozei). In schimb $MgSO_4$ (Mg=coenzimă a ATP-azei membranare a fibrei miocardice) 0,5-1 mEq/kg/lent i.v. 1 ml/minut poate fi util.

-tratamentul tulburărilor de ritm: atropină i.v.(bradicardie bloc sinoatrial sau a.v. gr.II-III); difenilhidantoina: mai ales în aritmiile ventriculare digitalice (iniţial i.v. apoi p.os 3-5mg/Kg.); betablocante (propranolol), lidocaină i.v. în aritmiile ventriculare severe. Este obligatorie monitorizarea clinică, EKG şi concentraţia sanghină a drogului.

- reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică

-utilizare de fragmente de Ac.antidigoxin (Fab): terapia cea mai activă şi pentru ineficienţa altor metode.

Antidepresivele triciclice: Imipramină-Antideprin,Tofranil,Amitriptilină,Teperin.

Medicamentele sînt frecvent utilizate în terapia enurezisului: posibilitate de supradozaj sau de intoxicaţie accidentală la copilul mic. Toxicitatea necorelabilă cu nivelurile plasmatice este datorată efectelor anticolinergice şi cardiotoxicităţii(efecte de tip chinidinic)

1)Efecte anticolinergice

a)periferice (de tip atropinic): uscăciunea tegumentelor şi mucoaselor,midriază,tahicardie,hipertermie,constipaţie,retenţie de urină, hipotensiune arterială(numai iniţial hipertensiune)

b) centrale:agitaţie psihomotorie, delir,halucinaţii,dezorientare,semne piramidale(s.Babinski pozitiv,hiperreflexie.osteotendinoasă),dizartrie, ataxie,convulsii şi comă(la 1-3 ore devla ingestie).

2.Efecte cardiovasculare = deosebit de grave inducînd prognosticul vital. Survin mai tardiv ca a) şi b) dar sînt de durată (zile): scăderea contractilităţii miocardice,blocuri sinoatriale şi a.v. (cu bradicardie severă) şi intraventriculare (lărgire complex QRS), aritmii ventriculare: ritm idioventricular,extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară,fibrilaţie ventriculară.

Hipotensiunea arterială, mai puţin de cauză colinergică şi mai ales de origine cardiogenă, concomitentă cu anomaliile EKG,este de mare gravitate.

Monitorizarea EKG este obligatorie la aceşti intoxicaţi, tulburările severe de repolarizare ventriculară (aplatizare sau inversare a undei T, subdenivelare marcată a ST, alungirea QT) putînd da un aspect sinusoidal al traseului, caz în care stopul cardiac poate surveni în orice moment.

Tratamentul: - a)trebuie instituit cît mai precoce,constînd din spălătură gastrică cu suspensia de cărbune activat,repetat folosind cantităţi mari de apă pînă cînd reacţia cu bicromat de K nu mai evi-

denţiază prezenţa toxicului în lichidul de spălătură (virajul spre colaraţia verde). În absenţa parezei intestinale sau a diareei preexistente, pe sonda gastrică se vor introduce purgative de tipul sulfatului de Na sau Mg. Cărbunele activat, bun inactivator al substanţei trebuie administrat pe sonda endogastrică în doză de 0,5g/kg la 4-6 ore în primele 24 ore.

Evacuarea gastrică întîrziată permite spălătura gastrică şi la distanţă de ingestie în primele 12-24 ore, dar la comatos trebuie făcută după intubaţie traheală prealabilă cu sondă cu balonaş gonflabil
-b)diureza forţată şi epurarea extrarenală nu sînt eficiente suficient: = fixare pe proteinele plasmatice
c)pentru efectele anticolinergice se pot administra ca antidot: fizostigmina 0,5mg i.v.lent în 3 minute, repetat la 10 minute,mx.2 mg total, piridostigmina (Mestinon), Neostigminã (Miostin) dar există pericolul crizelor colinergice,convulsii.
d)terapia manifestărilor cardiovasculare: -tulburările de conducere severe pot beneficia de alcalinizare cu $NaHCO_3$ 1-2mEq/kg/doză repetat, sau lactat de Na molar,pentru menţinerea unui pH sanghin alcalin (concomitent administrare de KCl pentru prevenirea hipokaliemiei)
-tulburările de ritm ventricular: fenitoin i.v.(5mg/kg corp), propranolol i.v.(0,05-0,1mg/kg i.v.) ± xilină i.v. 1 mg/kg corp,foarte lent
-în cazurile extreme antrenarea electrosistolică,defibrilare electrică, care sînt deseori puţin aficace.

Fenotiazinele utilizate pentru acţiunile lor sedative, antiemetice şi antipsihotice (Clordelazin,Emetiral,levomepromazină, majeptil, tieridazin,torecan,etc.Principalele lor efecte sînt cele anticolinergice, antidopaminice, alfablocante, potenţează efectele toxice ale barbituricelor.Clinic:
a)imunologic:-distonie musculară tip extrapiramidal: crize oculogire, ticuri,grimase ale feţei,torticolis,trismus,protruzia limbii,hipertonie şi rigiditate a musculaturii feţei şi trunchiului,opistotonus
-formele severe: delir,halucinaţii,terifiante,stare confuzională,apoi spasme musculare,convulsii clonice,comă agitată. Clordelazinul determină hipotonie musculară generalizată,tulburări de deglutiţie, absenţa ROT,mioză,vasoplegie
b)modificări cardiorespiratorii - hipotensiune arterială pînă la colaps,hipotermie severă,bronhoplegie(Clordelazin),depresie respiratorie pînă la crize repetate de apnee (la sugar) şi cianoză.
c)fenomene atropinice: uscăciunea gurii, tahicardie,congestie facială,constipaţie,midriază,respiraţie stertoroasă- roşeaţa

d)alte manifestări (administrare cronică): icter colestatic,neutropenie,hipoglicemie.
fenotiazinele în urină + Clorură ferică 10% coloraţie brunpurpurie = certitudine diagnostică

Tratament: a)spălătură gastrică imediată sau chiar şi peste 6 re (evacuare gastrică întîrziată) cu suspensie de cărbune activat + purgative (spălătura gastrică se face după intubaţie traheală cu sondă cu balonaş la comatoşi sau după terapia convulsiilor), alteori provocare de vărsături cu sirop ipeca.
b)monitorisare EKG (uneori alungire QT, aplatizare T, deprimare ST), în general nu necesită terapie.
c)terapia colapsului circulator (utile metaraminol sau noradrenalina în p.i.v.), a hipotermiei, a convulsiilor,acidozei metabolice.
d)nu există antidot specific, dar pentru fenomenele extrapiramidale pot fi utile difenilhidraminâ (Benadryl) 2 mg/kg/doză.
e)diureza forţată, epurarea extrarenală sînt ineficiente (legare de proteinele plasmatice), la nevoie exanghinotransfuzie.

Intoxicaţii cu substanţe cu proprietăţi anticolinergice

Medicamente

- Atropină,scopolamină,homatropină,
-antiparkinsoniene: trihexyphenil (romparkin)
- antihistaminice: diphenylhydraminâ (Benadryl)
- antispastice: propantelinâ
-antidepresante triciclice: amitriptilinâ, imipraminâ, doxepin
- fenotiazine: tioridazin, trifluoperazina

Alcaloizi din plante

- Hyosciaminâ şi hyoscinâ din Datura strmonium (Laurul), Hyoscyamus niger (Măselariţa),
- Hyosciaminâ din Atropa belladona (Mătrăguna) şi Solanum nigrum

Patogenie: Acetil colina are funcţii de neurotransmiţător la nivele diferite:
a)în ganglionii simpatici şi parasimpatici şi joncţiunile neuromusculare=receptorii nicotinici;b)terminaţiile nervoase periferice simpatice şi parasimpatice de la nivelul glandelor salivare= receptorii muscarinici;
c) la nivelul SNC
Substanţele anticolinergice blochează acţiunea acetilcolinei prin inhibiţie competitivă asupra receptorilor muscarinici şi receptorii colinergici de la nivelul SNC.

Semnele clinice ale intoxicaţiei cu anticolinergice (ptototipul fiind atropina şi derivaţii) sînt: a)periferice (efect pe receptorii muscarinici): primele semne: uscăciunea mucoasei bucale cu sete intensă, dificultăţi în deglutiţie,tahicardie (printre cele mai precoce şi constante), hipertensiune arterială, piele caldă uscată, fără transpiraţie, vasodilataţie cu roşeaţa tegumentelor, mai ales facial, constipaţie, retenţie de urină.

Prezenţa altor tipuri de aritmii în afara tahicardiei sinusale semnifică intoxicaţii de tip fenotiazine sau antidepresive triciclice b)semnele centrale, cele mai grave şi cu prognosticul cel mai rezervat se instalează numai la doze mari: stare confuzională, agitaţie psihomotorie marcată, ţipete, rîsete, halucinaţii vizuale, deseori cu caracter erotic sau cu vedenii fantastice, furie, delir, ataxie, mişcări de tip coreiform sau carfologic, febră pînă la hipertermie majoră, convulsii, comă, colaps, tulburări de ritm respirator, bradipnee cu respiraţie Cheyne-Stokes sau Küssmaul, apoi depresie respiratorie importantă care fie că poate conduce la deces, fie limitează administrarea pilocarpinei.

Sugarii şi copiii mici sînt deosebit de sensibili la atropină. Fructele de mătrăgună sînt foarte toxice. Ingerarea boabelor negre de Atropa belladona, prin confuzie cu afinele, poate conduce la intoxicaţii mortale după 4-5 boabe la copilul mic şi 10-15 la adult (L.Popa 1978). In practică intoxicaţia acută cu atropină poate surveni cel mai adesea accidental sau prin depăşirea dozei (ex. confundarea unei come cu o intoxicaţie cu organofosforate) şi excepţional cu suicid.

Dozele toxice sînt de 0,1mg/kg pentru atropină şi 0,05 mg/kg pentru scopolamină şi hiosciamină, doza letală de atropină pentru copil fiind între 5-10mg. Trebuie precizat că toxicitatea atropinei este superioară pe cale bucală şi subcutanată, efecte mai durabile, decît pe cale intravenoasă, existînd şi o sensibilitate individuală la medicament.

Tratament

a)-Presupune în primul rînd măsurile comune de tratament în intoxicaţiile acute. Deoarece medicamentele cu acţiune anticolinergică pot prelungi mult evacuarea gastrică, spălătură gastrică cu cărbune activat, poate fi efectuată şi la 6 - 24 ore de la ingestia toxicului, urmată de administrarea de purgative, diureză osmotică.

b) - Hidratare parenterală, reechilibrare hidroelectrolitică

c)- Combaterea hipertermiei: împachetări reci, salicilaţii sînt contraindicaţi. Poate fi utilă administrarea de plegomazin i.v.

e) - antidoturile au acţiune doar pe efectele periferice ale substanţelor anticolinergice, neinfluenţînd efectele centrale (cele mai severe)

f) - fizostigmină 0,02 - 0,06mg/kg lent i.v., putînd fi repetată la nevoie la 30 minute, sau 0,5 mg repetat la 10 minute pînă la maximum 2 mg sau pînă la obţinerea efectelor dorite; administrarea drogului este considerată şi ca un test diagnostic de confirmare a intoxicaţiei cu anticolinergice prin retrocedarea manifestărilor periferice. Complicaţiile administrării fizostigminei survin mai ales în cazul injectării i.v. prea rapide sau cînd diagnosticul de intoxicaţie este eronat: convulsii, bradiaritmii, asistolie, sau criză colinergică: vărsături, diaree, bronhospasm, bradicardie, hipersecreţie bucofaringiană.

-prostigmină (Miostin): cîte 1 - 4 mg. i.v. repetat pînă la apariţia semnelor muscarinice;

-pilocarpina 0,10mg/kg i.v. în administrare unică

i)semnele neuropsihice şi convulsiile: barbiturice cu acţiune de scurtă durată sau diazepam

j)tahiaritmiile ventriculare: xilină, fenitoin sau propranolol i.v., propranololul fiind util şi pentru util şi pentru tahicardiile severe

k)în formele grave cu depresie respiratorie severă: ventilaţie asistată.

l)în cazul ineficienţei terapiei menţionate: epurare extrarenală.

Intoxicaţia acută cu fier

Conţinutul în fier elemental al diferitelor preparate medicamentoase: sulfat feros 20%, gluconat feros 12%, fumarat 33%. Doza toxică de Fe ingerat depăşeşte 60mg/kg Fe elemental.

Intoxicaţia evoluiază în 5 stadii în absenţa tratamentului:

Stadiul I: Gastroenterită hemoragică: debut la 30 - 60 minute după ingestie, cu vărsături, uneori sanghinolente, diaree, dureri abdominale, iar în formele mai grave şoc, acidoză, tulburări de coagulare, comă.

Acest stadiu durează 4 - 6 ore fiind apoi urmat de:

Stadiul II: perioadă asimptomatică, de latenţă, de 6 - 24 ore, în care se remarcă o ameliorare a stării bolnavilor

Stadiul III: la 12 - 24 ore după ingestie: fenomene de şoc tardiv (sideremia atinge valori peste 500µg% = pericol letal)! acidoză metabolică,hiperglicemie, febră, leucocitoză, sîngerări, existînd şi riscul decesului.

Stadiul IV: la 2-4 zile de la ingestie : fenomene severe de insuficienţă hepatică, comă, convulsii;
Stadiul V : ocluzie, după 2-4 săptămîni de la ingestie, cu instalarea unei stenoze pilorice.
Diagnosticul pozitiv orientat de anamneză(ingestia preparatelor de Fe), manifestările clinice: vărsături, diaree, leucocitoză peste 15000/mmc, hiperglicemie(cînd sideremia este peste 300µg/%ml), radiografie simplă pozitivă(tablete de Fe neresorbite), poate fi confirmat de determinarea sideremiei. Testul de provocare de desferioxamină (20mg/kg corp i.m.) este deosebit de util pentru diagnostic: eliminarea urinară a Fe producînd culoarea roză sau roşu a urinei emise.
Tratament: - provocarea vărsăturii, spălătura gastrică cu soluţie de bicarbonat de Na 5%;
- tratamentul energic al stării de şoc;
- In cazul cînd radiografia abdominală indică prezenţa de numeroase tablete neabsorbite, este justificată intervenţia chirurgicală pentru extragerea lor;
- indicarea tratamentului chelator depinde de valorile sideremiei (peste 350µg/%ml) sau valori care depăşesc capacitatea totală de transport a fierului(capacitatea de saturare a transferinei). Dacă însă manifestările clinice sînt severe, inclusiv starea de şoc, nu se vor aştepta rezultatele determinărilor menţionate ca să se instituie de la început tratament ambulator cu desferioxamină 15 mg/kg/oră timp de 8 ore în piv,(100 mg desferioxamină chelează 8,5 mg Fe elemental). Injectarea prea rapidă i.v. a desferalului poate produce hipotensiune, congestie facială, tahicardie, şoc). Repetarea seriilor de perfuzie i.v. se face pînă cînd culoarea roz a urinii dispare.
Dacă pacientul nu este în şoc sau în continuarea administrării i.v., desferioxamina poate fi administrată şi i.m. 90 mg/kg/doză la 8 ore, cu eficacitate asemănătoare.
- în formele severe: spurare extrarenală, exanghinotransfuzie.

Intoxicaţii acute cu substanţe deprimante ale sistemului nervos central

Principalele clase ale deprimanteler SNC:
1. Barbituricele
2. Hipnotice nebarbiturice
3. Tranchilizante
4. Neuroleptice
5. Deprimante motorii
6. Analgetice

Intoxicaţia cu barbiturice continuă să reprezinte o cauză importantă de morbiditate şi chiar mortalitate prin intoxicaţii medicamentoase. In funcţie de durata acţiunii:

a) cu durată lungă de acţiune(6-12 ore):Fenobarbital(Gardenal,Luminal)Barbital(Veronal),Metilfenobarbital(Mefobarbital).Doza toxică: peste 8-10 mg/kg; Doza letală:peste 5 g.

b) cu durată medie de acţiune(4-6ore):Amobarbital(Amital,Dormital).

c) cu durată scurtă de acţiune(3-4ore):Ciclobarbital,Pentobarbital (Nembutal),Secobarbital(Seconal).Doza toxică:peste 3-5 mg/kg;Doza letală peste 3 g.

d) cu acţiune de foarte scurtă durată(30-minute-2 ore),utilizate ca anestezice:Tiopental(Pentothal).

Manifestările clinice ale barbituricelor se datoresc acţiunii deprimante asupra SNC,cu efecte:hipnotice şi sedative,deprimante ale centrilor respiratori bulbari,tulburări de temună şi ale reflexelor; efecte cardiovasculare,hipotermie,reducerea metabolismului bazal,inclusiv cerebral. Efectele sînt condiţionate de tipul de barbituric,doza şi calea de administrare, asocierea cu alte substanţe cu acţiune asemănătoare(efecte de potenţializare:alcool,fenotiazine). Pentru barbituricele cu lungă durată de acţiune intoxicaţia poate dura 4-5 zile,cu ameliorări(revenire din comă) şi agravări,pe măsura eliberării substanţei din ţesutul adipos.

La debut există o scurtă perioadă de"beţie barbiturică": mers ebrios,dizartrie,stare confuzională,cefalee,lipotimii,somnolenţă progresivă pînă la comă. In cazul barbituricelor cu scurtă şi mai ales cu foarte scurtă durată de acţiune coma poate instala mult mai rapid.

1. Depresiune SNC:-comă liniştită fără semne de localizare
-hipotonie musculară marcată
- absenţa ROT şi a reflexelor cutanate
- absenţa reflexelor nervilor cranieni, se poate menţine reflexul fotomotor; în intoxicaţiile cu barbiturice din clasele c şi d se poate instala în schimb hipertonie,ROT vii,Babinski pozitiv;
- Pupilele mistice(mioze midriatice, mai ales în hipoxia severă)
- EEG: modificări în funcţie de stadiile comei;

3.Efecte cardiovasculare:-mai tardive, de lungă durată prin acţiunea toxicului pe centri vasomotori şi musculatura netedă vasculară: vasodilataţiei,hipotensiune arterială,tahicardie,colaps şi soc.
- EKG: tulburări de repolarizare ventriculară;

4.Hipotermie severă de cauză centrală;

5.Manifestări renale:hipoxia şi şocul pot induce

2.Depresie respiratorie:
- respiraţie superficială ineficientă, cu hipoventilaţie alveolară şi cianoză,stop respirator (apnee rapidă la cele din grupa "d",necesitînd ventilaţie mecanică.
- hipersecreţie în căile respiratorii superioare şi inferioare

necroză acută tubulară cu insuficienţă renală.
6.Leziuni cutanate: edem şi vezicule sub tensiune la nivelul ariilor de presiune (trunchi, membre), pot sugera diagnosticul, survenind uneori şi escare cutanate cu cicatrizare îndelungată.

Complicaţii: - infecţii pulmonare şi sistemice în comele prelungite; acidoză metabolică şi mai tardiv respiratorie (hipoventilaţie alveolară);creşterea transaminazelor serice şi a LDH.

Tratament: 1) asigurarea permeabilităţii căilor aeriene şi instituirea precoce a oxigenoterapiei şi a ventilaţiei mecanice în funcţie de starea clinică a respiraţiei

2) instituirea unei linii de perfuzie endovenoasă pentru hidratare parenterală, combaterea acidozei metabolice şi tratamentul şocului (soluţii macromoleculare, expansiune volemică, corticoterapie i.v., dopamină,sub monitorizarea presiunii venoase centrale).Pentru hipotensiunea uşoară şi medie poate fi suficientă uşoară poziţie Trendelemburg.

3)Dacă starea de conştienţă a bolnavului este încă păstrată (în caz contrar după intubaţie traheală cu sondă cu balonaş gonflabil): provocare de vărsături, spălătură gastrică cu mari cantităţi de apă şi cărbune activat, apoi purgativ salin.

4)Forţarea diurezei cu furosemid,manitol şi diureză ostmotică alcalină (perfuzii cu $NaHCO_3$) = deosebit de eficace, chiar faţă de dializa peritoneală.

5)In cazurile deosebit de severe (mai ales în cazurile de asociaţii de droguri deprimante ale SNC), pentru barbituricele cu acţiune de lungă durată: epurare extrarenală

6)Prevenirea şi combaterea hipotermiei

7)Profilaxia cu antibiotice a complicaţiilor infecţioase

8)Nu există antidot, administrarea de analeptice respiratorii este fără eficacitate reală,crescînd nevoile de oxigen tisulare.

Intoxicaţii acute cu tranchilizante minore dintre care cele cu incidenţă maximă la copil sînt meprobamatul şi diazepamul.

Meprobamatul In funcţie de cantitatea ingerată apar starea ebrioasă, greţuri,vărsături,cefalee,somnolenţă,midriază,comă cu hipotonie

generalizată şi asfixie,depresie respiratorie, hipotensiune arterială şi şoc, manifestare de mare gravitate.
Rareori pot apare întîi reacţii paradoxale: agitaţie extremă,mioclonii,trismus,hipertonie şi hiperreflectivitate osteotendinoasă. Doza letală: peste 240mg/kg la adult. Tratamentul are aceleaşi obiective ca pentru barbiturice. In cazul depresiei miocardice este util efectul inotropic pozitiv al dobutaminei şi dopaminei, eventual al izoproterenolului. În cazul intoxicaţiilor severe însoţite de anurie şi concentraţii sanghine peste 20mg%/ml hemodializă.

Diazepamul Semnele clinice sînt cele ale depresiunii SNC,debutînd cu vertij,ddzartrie,ataxie,mioză,somnolenţă,comă,hipotensiune arterială,depresie respiratorie,Injectarea unor doze mari sau prea rapid i.v.la sugar şi copilul mic poate produce apnee. Uneori pot apare agitaţie psihomotorie, labilitate emoţională, halucinaţii. Tratamentul are aceleaşi obiective, ţinînd cont că fixarea tisulară rapidă reduce eficacitatea diurezei forţate.

Intoxicaţia acută cu acetaminofen (Paracetamol)

Este rapid absorbit gastric, atingînd concentraţia maximă sanghină în 60-70 minute. Doza toxică peste 150 mg/kg,doza letală peste 10-15g la adult şi 2 grame la vîrstă de 4 ani. După absorbţie, legarea de proteinele plasmatice este sub 20%, se concentrează în ficat (peste 90%) unde se metabolizează . In urma conjugării cu sulfat şi glucuronat devine netoxic şi inactiv, dar cele două căi de conjugare se dezvoltă treptat ajungînd la valorile adultului de abia spre 9 - 12 ani. Toxicitatea medicamentului este dependentă în principal de formarea unui metabolit intermediar N-acetylbenzoquinonimine care produce necroză hepatocitară.

Dacă glutationul şi N- acetil cisteina favorizează transformarea acetui metabolit toxic în acid mercapturic netoxic, fenobarbital administrat concomitent cu paracetamolul prin acţiunea sa inductoare enzimatică creşte cantitatea de metabolit intermediar toxic, agravînd intoxicaţia.

Manifestările clinice ale intoxicaţiei evoluiază în trei stadii:
a)stadiul I în primele 12- 24 ore de la ingestie: anorexie, greţuri, vărsături, rareori asimptomatice sau prezentă doar o stare de rău general, transpiraţii, paloare, somnolenţă.
b)stadiul II, după 1 - 3 zile şi durînd 1 -2 zile constă într-o falsă ameliorare sau chiar dispariţie a simptomelor clinice iniţiale.

Totuşi biochimic de la 36 ore de la ingestie survin creşterea transaminazelor, bilirubinemiei, timp Quick

c)stadiul III, începînd cu a 3-a- 4-a zi de la ingestie cu semne majore de hepatită acută toxică: dureri epigastrice, recrudescenţa anorexiei, greţuri,vărsături,hepatomegalie,icter,creştere marcată a transaminazelor,hipoglicemie, manifestări de encefalopatie şi sîngerări, apoi coma hepatică ce poate produce decesul. Stadiul de recuperare: după 7-8 zile de la ingestie: revenirea treptată la normal a stării clinice şi testelor hepatice menţionate, exceptînd instalarea posibilă a unei hepatite cronice.

Tratament: - provocarea vărsăturii şi spălătura gastrică trebuie să fie foarte precoce din cauza absorbţiei rapide, utilizarea cărbunelui activat fiind deosebit de utilă (condiţia administrării în prima oră de la ingestie).

-Antidot: N-acetilcisteină (Mucomyst) dacă este administrată în primele 16-24 ore după ingestie, fie pe cale orală fie rectală în cazul vărsăturilor incoercibile. Prin metabolizare se produce cisteină precursoare a glutationului, care inactivează metabolismul intermediar toxic.

Doza de încărcare 140mg/kg din soluţia 20% de Mucomyst administrată pe stomacul gol: se va amesteca suc de fructe şi apă în cantitate de trei ori mai mare pentru a realiza o concentraţie de 5%. Ulterior la ficare 4 ore se administrează cîte 80mg/kg corp, total 17 doze.

Intoxicaţia cu aspirină

Producerea intoxicaţiei cu aspirină este favorizată pe de o parte de largă utilizare ca antitermic, analgezic şi antiinflamator şi pe de altă parte de dozele terapeutice ridicate şi apropiate de cele toxice. Primele manifestări de intoxicaţie pot apare după o doză de 150mg/kg, între 150 şi 300mg/kg =intoxicaţie uşoară iar peste 400-500 mg/kg doza este potenţial letală. Concentraţia plasmatică a drogului este între 10 şi 30mg%, toxicitatea apărînd la concentraţii între 30 şi 50mg%, valorile superioare fiind evidenţiate în cazuri cu evoluţie letală.

Manifestări clinice: a)la debut: semne digestive prin acţiunea iritantă, dureri în epigastru, rareori diaree.Vărsăturile abundente, alături de transpiraţiile profuse şi hiperventilaţie pot produce sindroame de deshidratare severă şi chiar şoc.

b)Acţiuni asupra SNC: - stimulare directă a centrului respirator cu hiperpnee (uneori apare înaintea semnelor digestive),în final hi-

cu hiperpnee (uneori apare înaintea semnelor digestive), în final hi-
perventilaţia este înlocuită de hipoventilaţie prin deprimarea cen-
trilor respiratori.

- vertij, scăderea acuităţii auditive, tremurături, stare de excita-
ţie sau dezorientare, delir
- ulterior letargie care progresează spre comă ± convulsii

c)Tulburări metabolice: - febra, semn constant, prin creşterea ratei metabolismului, crescînd consumul de O_2 şi producţia de CO_2 şi creş-terea termogenezei
- transpiraţii profuze, care pot favoriza deshidratarea
- decuplarea fosforilării oxidative şi a unor enzime din ciclul Krebs induse de aspirină conduce la apariţia cetozei şi acumulare de acizi organici: piruvic, lactic, etc.
- perturbarea metabolismului hidrocarbonatelor: pot apare hiperglice-mie şi glicozurie, chiar precoce în intoxicaţie, dar la copilul mic şi mai ales în intoxicaţia cronică survine hipoglicemie severă ame-ninţătoare de viaţă. Acest aspect, hiperglicemie, glicozurie, cetoză, poliurie, tahipnee impune diferenţierea de acidocetoză diabetică, în care valorile hiperglicemiei sînt mult mai mari (în intoxicaţia sali-cilică glicemia nu depăşeşte 2g%o).
- perturbările echilibrului acidobazic sînt frecvente: iniţial- alca-loză respiratorie (prin hiperpnee centrală) la care se poate supraa-dăuga alcaloza metabolică (cloropenie prin vărsături). Concomitent prin intervenţia mecanismului renal de compensare, se elimină în uri-nă cantităţi mari de bicarbonat şi K.

In fasele mai avansate se instalează acidoza metabolică şi ul-terior şi respiratorie (hipoventilaţie alveolară tardivă). In produ-cerea acidozei metabolice intervin şi acumulările de corpi cetonici şi acizi organici cît şi perturbarea eliminărilor renale de compuşi acizi (sulfaţi, fosfaţi) în cursul insuficienţei renale funcţionale. La copil acidoza este mai precoce şi mai severă ca la adult.

Deshidratarea este cel mai frecvent hipernatremică dar cu hipo-natremie (pierdere iniţială).

Sindromul hemoragipar apare mai ales în intoxicaţiile cronice şi este datorat scăderii adezivităţii plachetare, creşterea fragilităţii capilare, hipoprotrombinemie, uneori trombocitopenie.

Complicaţii: instalarea edemului cerebral acut, complicaţiile hemoragice, inducţia sindromului Reye, edemul pulmonar acut (mai ales la adult), rareori hepatită medicamentoasă.

In precizarea diagnosticului cît şi aprecierea evoluţie sub tratament este necesară monitorizarea salicilemiei.

Tratament: provocare de vărsături şi spălătură gastrică, cu cărbune activat chiar şi mai tardiv după ingestie (8 -10 ore), purgative saline şi/sau diaree osmotică: 100-150ml manitol 20% introduşi în stomac pe sondă gastrică.

- hidratare parenterală în funcţie de datele ionogramei sanghine şi tratamentul şocului în cazul cînd este prezent. Pierderile de K din prima fază impun aportul de K după reapariţia diurezei cît şi a aportului de calciu pentru a preveni manifestări de hipocalcemie ce pot fi favorizate de alcaloza respiratorie sau aportul de $NaHCO_3$ în perioada de acidoză.
- Aport corespunzător de glucoză în piv pentru prevenirea sau tratamentul hipoglicemiei
- combaterea acidozei metabolice cu $NaHCO_3$ nu va fi făcută decît cînd aceasta este severă şi nu este influenţată de terapia de hidratare. Administrarea precoce de $NaHCO_3$ în cadrul unei diureze ostmotice alcalinizante (pH-ul urinar crescut creşte eliminarea salicilaţilor) poate fi periculoasă prin accentuarea alcalozei
-pentru sindromul hemoragipar: fitomenadionă 5 -10mg i.v.
-în formele severe: hemabsorbţie, epurare extrarenală (mai ales hemodializa) sau exanghinotransfuzia.

Intoxicaţia acută cu propranolol

Substanţă beta blocantă cu largă utilizare clinică în tulburări de ritm, hipertensiune arterială, tetralogie Fallot, cardiomiopatii obstructive hipertrofice, migrenă , tireotoxicoză. Este contraindicat la pacienţi cu hiperreactivitate bronşică (astm bronşic, insuficienţă cardiacă (acţiune inotrop negativă), bloc atrioventricular (dromotrop negativ) cu risc de sindrom Adams-Stokes , diabet zaharat de tip I. Intoxicaţia în general rară este cel mai adesea voluntară şi mai rar datorată supradozajului terapeutic. Absorbţia digestivă este foarte bună, ajungînd la concentraţie maximă după 1½ oră, cu o perioadă de înjumătăţire de 2-3 ore; 95% din substanţă este fixată de proteinele plasmatice, ceea ce reduce semnificativ eficacitatea hemodializei.

Principalele manifestări clinice:

a) semne cardiovasculare apar după 1/2 - 3 ore de la ingestie, cu instalare treptată sau brutală: bradicardie, hipotensiune arterială, în formele severe stare de şoc sau asistolie, modificări EKG (bradicardie sinusală, dispariţia activităţii atriale, lărgire complex QRS- efect de tip chinidinic, , bloc a.v.) fenomene de tip Raynaud

(acţiune vasoconstrictivă).
b) semne respiratorii: bronhospasm, rareori deprimare respiratorie centrală
c) hipoglicemie (blocarea glicogenolizei induse de catecolamine), rară dar uneori severă necesitînd monitorizare biochimică.
d) tulburări nervoase (astenie, comă, convulsii) şi digestive (greţuri, vărsături, dureri epigastrice, diaree) foarte rare.
Tratament: este necesară internarea de urgenţă pentru monitorizare cardiovasculară şi a glicemiei.
- spălătura gastrică în primele 3 ore de la ingestie, apoi administrare de cărbune activat şi purgativ salin pe sonda endogastrică
- diureza osmotică şi hemodializa sînt ineficace
- pentru bradicardie: atropină i.v. repetat sau dacă nu este influenţată: izoproterenol în p.i.v. 0,1-0,5µg/kg/minut. Dacă survine şi hipotensiune arterială prin acţiunea vasodilatatoare periferică a izoproterenolului: dobutamină 5-8µg/kg/minut sau noradrenalină 0,05-0,1 µg/kg/minut.

Neinfluenţarea bradicardiei: în plus glucagon i.v. 15µg/kg/în bolus. Persistenţa bradicardiei= antrenare electrosistolică, mai ales în caz de bloc a.v. gr.III.
- Cînd hipotensiunea e datorată scăderii contractilităţii: glucagon i.v. (efect inotrop pozitiv prin mecanism diferit de al catecolaminelor) şi/sau dobutamină 2-4µg/kg/minut în p.i.v.
- pentru hipoglicemie perfuzii cu glucoză 10-20% ± glucagon i.v. la nevoie
- pentru bronhospasm: miofilin i.v. 6-7 mg/kg iniţial în bolus, apoi 0,8-0,9mg/kg/oră în p.i.v.
Trebuie menţionată sensibilitatea foarte variabilă a indivizilor faţă de propranolol.

Intoxicaţia acută cu teofilină

Teofilina, xantină cu o puternică acţiune bronhodilatatoare, se prezintă în diferiţi compuşi medicamentoşi sub formă de săruri, dintre care cel mai des utilizată este aminofilina (teofilin-etilen-diamin) care conţine aproximativ 85% de teofilină anhidră.

Pentru a obţine efecte bronhodilatatoare importante, deseori doza terapeutică depăşeşte doza curentă de 10mg/kg/zi, ajungînd chiar la 18-24mg/kg/zi. Pentru prevenirea intoxicaţiilor acute, deosebit de severe, asemenea doze trebuiesc utilizate numai în cazul posibilităţii monitorizării concentraţiei serice ce nu trebuie să depăşească 10-20 µg/ml, concentraţie apropiată de aceea toxică.

Absorbţia orală este ovesitotală, cu un maximum al concentraţiei atins la 2-3 ore de la ingestia preparatelor tabletate, scăzînd apoi la jumătate după 4-5 ore, încît dacă după 3 ore de la administrare nu au apărut fenomene toxice, acestea nu pot apărea mai tîrziu. In cazul preparatelor cu acţiune retard, acţiunea terapeutică se întinde pe 8-12 ore. Trebuie menţionat că în cazul administrării la intervale prea reduse (sub 4 ore) de noi cantităţi de teofilină, chiar dacă doza zilnică nu este depăşită, există riscul de toxicitate prin acumulare. De asemenea o serie de factori prelungesc perioada de înjumătăţire a teofilinei şi cresc riscul de toxicitate: disfuncţia hepatică, insuficienţa cardiacă, bolile acute virale, administrarea concomitentă de eritromicină, cimetidină, oleandomicină, stările febrile, tratamentul cronic cu fenobarbital, etc.

Administrarea teofilinei pe cale i.v. în perfuzie în starea de rău astmatic a necesită de asemenea monitorizarea concentraţiilor ei serice Cel mai des intoxicaţia survine la sugar şi copilul mic, fiind datorată supradozajului sau cumulării (administrare pe cale rectală cu absorbţie mai lentă dar perioada de înjumătăţire mai lungă, administrare i.v. după priză anterioară orală aparent insuficientă terapeutică). Injectarea i.v. prea rapidă poate produce: congestie a pielii, cefalee, ameţeli, palpitaţii, dureri precordiale, aritmii severe, extrasistole, convulsii, colaps sau crize de apnee pînă la moarte subită.

Semne clinice: primele semne sînt cele digestive: greţuri, vărsături, hematemeză, rareori diaree, dureri epigastrice (pot apare şi în injectarea i.v. şi nu numai în administrare orală). Pot fi rapid urmate sau concomitent de manifestări neurologice: agitaţie, hiperpnee, tremurături, hiperreflexie, stare confuzională, halucinaţii şi convulsii (la valori în general peste 60 µg/ml) pînă la stare de rău convulsiv, ex. FO dilataţii venoase. Alteori se notează din contră letargie, obnubilare, comă. Uneori convulsiile generalizate pot precede semnele digestive, alteori poate apare la copilul mic o hiperextensie tonică. Pupilele sînt miotice sau midriatice, bolnavul este febril pînă la hipertermie majoră. Manifestările cardiovasculare cele mai importante sînt: tahicardia paroxistică supraventriculară, extrasistolia ventriculară (bigeminism) şi mai rar tahicardia ventriculară, hipotensiune arterială şi colaps cardiovascular ireversibil. Metabolic se notează hipokaliemie (potenţial aritmogenic crescut), hipofosfatemia, hiperglicemia, acidoza metabolică sau alcaloză respiratorie; severitatea hipokaliemiei, hiperglicemiei şi a leucocitozei sînt corelate cu nivelele teofilinemiei şi deci severitatea intoxicaţiei.

Uneori se constată albuminurie, oligoanurie şi retenţie azotată (leziuni renale) şi creşterea transaminazelor serice (lezare hepatică). Tratament: neexistînd antidot, beneficiază de terapie comună a intoxicaţiilor: dacă este posibil rapid provocare de vărsături, spălătura gastrică cu cărbune activat, administrat şi ulterior repetat pe cale orală, chiar şi în intoxicaţiile prin administrarea i.v. a teofilinei, diureză osmotică.

Hemodializa şi dializa peritoneală sînt mai puţin eficiente comparativ cu hemabsorbţia (hemoperfuzie) utilizînd cărbune activat. O atenţie deosebită trebuie acordată hidratării parenterale, a terapiei şocului şi hipertermiei majore, a hipokaliemiei şi acidozei metabolice severe, tulburărilor de ritm cardiac, convulsiilor (diazepam i.v.) Sînt strict contraindicate simpaticomimeticele (efedrină) sau antihistaminice care pot favoriza convulsiile şi tulburările de ritm cardiac.

Intoxicatia acută cu alcool etilic

Deşi nu depăşeşte procentajul de 3% din intoxicaţiile acute la copil, formele severe însoţite de comă au riscul major al unor leziuni cerebrale ireversibile secvelare în cazul cînd terapia nu este aplicată precoce.

Incidenţa maximă a intoxicaţiei alcoolice este la două perioade de vîrstă: adolescenţă, cu predominenţă masculină şi la copilul preşcolar. Ingestia de alcool din băuturile alcoolice şi mai rar din produse cosmetice, tincturi, etc. constituie principala cauză a intoxicaţiei, calea inhalatorie, cutanată sau parenterală (administrări în perfuzie i.v. în cursul alimentaţiei parenterale sau accidental), sînt excepţionale. Manifestările ingestiei de alcool etilic, atît voluntare cît şi accidentale sînt în strînsă corelaţie cu nivelul concentraţiei sale sanghine. Dat fiind ritmul constant de metabolizare (10 ml din concentraţie 50% peste o oră sau 0,1g/kg/oră la adult în absenţa unei suferinţe hepatice patente (90% metabolizat hepatic) valorile alcoolemiei cît şi durata manifestărilor clinice severe depind în principal de concentraţia de alcool a lichidelor ingerate (6-12° pentru bere, 10- 14° pentru vin, 40° pentru lichioruri, whisky, etc.), concentraţia în zahăr a băuturii (alcoolemie mai redusă, apariţia hipoglicemiei rară în cazul băuturilor dulci), starea de plenitudine a stomacului (absorbţia favorizată de stomacul anterior gol: situaţie în care alcoolemia maximă este atinsă în 20-30 minute sau 2-3 ore cînd conţinutul alimentar al stomacului este mai important)

Doza letală de alcool etilic este situată în jurul a 3g/kg corp sau 3,8ml/kg/corp de alcool absolut, sensibilitatea copilului fiind mult mai mare ca a adultului.

Tabloul clinic evoluiază în 3 faze: a)fază de excitaţie (alcoolemie 0,5-1,5mg/ml b)faza de beţie alcoolică sau de comportament antisocial (1,5 - 2,5 mg/ml) şi c)faza de comă (peste 2,5mg/ml) care la copil se poate instala şi mai precoce.

a)Fenomenele de excitaţie din primul stadiu al intoxicaţiei sînt consecinţa efectului deprimant a alcoolului etilic asupra centrilor nervoşi superiori care au rol inhibitor asupra centrilor subcorticali cu eliberarea acestora de sub control, deci nu datorită unui efort excitator propriuzis al alcoolului. De altfel acţiunea deprimantă a alcoolului asupra SNC, este mai evidentă în stadiile b şi c ale intoxicaţiei.

In primul stadiu (a): stare de excitaţie cu logoree, creşterea latenţei de reacţie, comportamentul dezinhibat, incoordonare motorie vedere neclară, încetoşată, concomitent poliurie, o vasodilataţie periferică importantă şi senzaţie de căldură. Această vasodilataţie însoţită de termoliză importantă poate fi nefavorabilă în cazul unei ambianţe termice negative, favorizînd hipotermia.

In stadiul al doilea (b) pacientul devine confuz, cu vorbire neclară şi incoerentă, accentuarea tulburărilor de vedere, incoordonare motorie, tulburări de mers (mers ebrios) şi araxie, cu dificultăţi de menţinere a poziţiei ortostatice, uneori cu manifestări de agresivitate, iar ca manifestări digestive: vărsăturile (pericol de sindrom Mendelson sau bronhopneumonie de aspiraţie).

La sugar şi copilul mic stadiul al treilea (c) de comă se poate instala şi la valori ale alcoolemiei corespunzătoare stadiului doi (b) fiind favorizate şi de hipoglicemie severă care mai este responsabilă de survenirea convulsiilor (pînă la 20% din cazuri). Progresiunea stadiilor intoxicaţiei mai ales la copilul mic şi sugar este net mai rapidă comparativ cu adultul,coma putînd surveni la 15-30 minute de la ingestie.

Stadiul de comă liniştită, are o durată de 6-12 ore,cu abolirea ROT, pupile normale sau midriatice, hipoestezie cutanată pe fondul căreora pot apare repetate convulsii prin hipoglicemie.

La o valoare a alcoolemiei peste 5 mg/ml, exceptînd indivizii care au dezvoltat toleranţă, poate surveni decesul prin convulsii, asfixie acută (deseori obstrucţie a căilor respiratorii cu conţinut alimentar sau căderea limbii în comă profundă), tulburări cardiores-

piratorii de de origine centrală, etc.

Diagnosticul poate fi uşor precizat în cazul unor date anamnestice orientative pentru ingestia de alcool, a semnelor clinice, prezenţa halenei alcoolice şi mai ales a valorilor alcoolemiei.

Biologic frecvent se evidenţiază hipoglicemie cu uşoară acidoză metabolică şi "anion gap" normal; spre deosebire de acest aspect, în intoxicaţiile cu alcool metilic sau etilenglicol, care poate avea o simptomatologie asemănătoare, hipoglicemia lipseşte, acidoza metabolică este severă şi este prezentă o creştere importantă a "anion gap". Această precizare este necesară deoarece antidotul acestor două intoxicaţii este tocmai alcoolul etilic.

Tratament. Din cauza absorbţiei rapide gastrice, rareori este indicată spălătura gastrică şi doar dacă intoxicatul este adus în spital precoce faţă de ingestie şi nu s-a instalat deja coma. Pentru spălătura gastrică poate fi utilizată soluţia de tip bicarbonat de sodiu 3 - 5%, cărbunele activat nefiind eficace.

In afara măsurilor generale pentru asigurarea funcţiilor vitale în cazul intoxicaţiilor severe tratamentul urmăreşte:

a) corecţia hipoglicemiei cînd este prezentă (1 - 2 ml/kg glucoză 33% în bolus iniţial, apoi perfuzare i.v. cu glucoză 10 - 15% în cantitate de 6 mg/kg/minut, glucagonul fiind puţin eficace din cauza reducerii glicogenului hepatic).

b) terapia acidozei metabolice (perfuzii cu $NaHCO_3$ 14‰ conform parametrilor Astrup;

c) edem cerebral acut: dexametazon 0,1mg/kg la 3-6 ore i.v.;

d) aport de vitamina B_1 şi vit. B_6 în doze mari (valoare redusă). Epurarea extrarenală (dializa peritoneală, hemodializa) este rareori indicată şi doar în formele deosebit de severe şi alcoolemie peste 4 - 5 mg/ml.

sub 109.

Intoxicaţia cu alcool metilic

Doza toxică 5 - 10ml, doza letală 30-60ml. Acţiunea toxică este consecinţa inhibării metabolismului oxidativ celular de către unii produşi de metabolizare ai alcoolului metilic: acid formic şi formaldehidă. Metabolizarea în organism este de 5 - 6 ori mai lentă faţă de alcoolul etilic, cu o perioadă de înjumătăţire de 28 - 62 zile, iar primele cantităţi de acid formic urinar pot fi cedelate la 2 - 3 zile de la ingestie.

Manifestări clinice: Ingestia de metanol: greţuri, vărsături, dureri abdominale, diaree iar în cazul unor cantităţi mari prezintă şi agitaţie, delir, convulsii. In cazul inhalării vaporilor semne de

traheobronşită. Apoi apar: cefalee, vertij, vîjîituri în urechi, mişcări involutare, senzaţie de constricţie toracică, crampe musculare, care în formele uşoare cedează în 24 ore. Alcoolul metilic nu produce starea ebrioasă caracteristică intoxicaţiei cu alcool etilic decît într-o măsură redusă, mai ales tulburări de echilibru.

După 2-3 zile pot apare tulburări vizuale: vedere neclară, scotoame, îngustare concentrică a cîmpului vizual, fotofobie, cu posibilă evoluţie în cîteva ore spre cecitate. Cecitatea se poate instala brusc sau progresiv, de asemenea să fie tranzitorie sau definitivă (iniţial edem retinian la ex.F.O., apoi atrofie optică), precedată de midriază, abolirea reflexului fotomator, dureri la nivelul globilor oculari. De altfel leziunile oculare sînt caracteristice pentru intoxicaţii cu metanol la om.

În intoxicaţiile severe pierderea stării de coştienţă şi coma survin rapid precedate sau asociate cu convulsii, crize hipertone musculare, hipotermie, cianoză, respiraţie acidotică (acidoza metabolică este profundă), insuficienţă cardiorespiratorie, uneori insuficienţă renală acută, deces prin paralizie respiratorie.

Nu există o corelaţie liniară pentru doza de metanol absorbită perioada de latenţă şi severitatea manifestărilor clinice. Severitatea acidozei metabolice se corelează cu importanţa leziunilor oculare, cît şi indicele de letalitate (între 20 şi 50% din cazuri) şi uneori sechele neurologice (rigiditate, spasticitate, hiperkinezie).

Tratament: -antidot: alcoolul etilic, care reduce metabolizarea alcoolului metilic prin competiţie pentru alcooldehidrogenaza hepatică.

Administrarea i.v. pentru a fi eficientă trebuie să realizeze concentraţii serice de 100mg% ml plasmă: iniţial 0,75mg/kg alcool 50% urmată de p.i.v. în cantitate de 0,5ml/kg/4 ore timp de 4 zile. In locul administrării prin perfuzie i.v., după doza iniţial în bolus alcoolul etilic poate fi administrat şi p.os 10-12 /zi.

- spălătura gastrică foarte rapid după ingestie utilizînd soluţie de bicarbonat de Na 5% şi provocare de vărsături pot reduce cantitatea de toxic.

-reechilibrare hidroelectrolitică şi mai ales terapie energică a acidozei metabolice ($NaHCO_3$ sau THAM) conform parametrilor Astrup.

-diureza osmotică, la nevoie epurare extrarenală

-terapie simptomatică: insuficienţa cardiorespiratorie acută, edemul cerebral acut, convulsii, hipotermia.

- tratament oftalmologic al leziunilor retiniene

ednison p.os 2 mg/Kg pe zi, scăzînd treptat după 3-4 săptămîni şi cu o durată totală de 6-8 săptămîni, chiar dacă este încă controversată poate ameliora severitatea cicatricelor stenozante. Rezultate foarte bune pot fi obţinute cu dexamethazon.

- Antibioterapie pe cale generală în faza acută în primele 7-10 zile după ingestie şi în cazul infecţiilor (ex.mediastinită), nu şi profilactic.

- Esofagoscopia precoce în primele ore pînă la 48 ore, este controversată din cauza riscului de perforare, dar poate fi efectuată mai ales în cazurile cu leziuni bucale importante pentru evaluarea severităţii leziunilor digestive (D.Pascoe 1984, Hathway 1991). Prezenţa şi severitatea leziunilor decelate endoscopic poate indica durata corticoterapiei. O nouă reevaluare endoscopică este necesară după 3-4 săptămîni cînd reapare disfagia. Examenul baritat esogastric efectuat după 6-8 săptămîni poate preciza severitatea, locul şi întinderea stenozei cicatriciale.

In acest moment se instituie dilataţiile esofagiene cu bujii, care se pot întinde pe durate lungi de săptămîni sau chiar luni. Cînd alimentaţia orală devine imposibilă pentru prevenirea deshidratării şi a denutriţiei este utilă gastrostomia, care permite şi o dilataţie retrogradă a esofagului. Gastrostomia poate fi efectuată şi mai precoce cînd alimentaţia parenterală nu reuşeşte să menţină o stare de nutriţie corespunzătoare.

- In cazurile cînd stenoza esofagiană are o, mare întindere sau este multiplă sau cînd rezultatele dilataţiilor sînt insuficiente, se recurge la terapia chirurgicală: esofagoplastie. Tot de terapie chirurgicală beneficiază şi leziunile gastrice, mai ales stenozele antrale şi pilorice.

Bazele corozive (baze tari) în contact cu ţesuturile organice rezultă necroză de lichefiere, leziunile fiind de consistenţă moale şi aspect translucid. In plus se adaugă leziuni de arsură termică prin reacţii chimice exoterme. Leziunile sînt profunde, cu risc crescut de perforare şi deci cu producere de mediastenită precoce, ceea ce întunecă prognosticul. Perforaţia gastrică este rară. Manifestările clinice nu diferă de acelea din intoxicaţiile cu acizi corozivi.

Trebuie menţionat că în cazul ingestiei tabletelor de Clinitest ca şi pentru acizi nu există o corelaţie strictă între prezenţa şi severitatea leziunilor bucofaringiene şi acelea esofagiene: leziuni bucale importante în absenţa leziunilor esofagiene şi prezenţa le-

ziunilor esofagiene cu leziuni bucale minime.

Evoluţia cazurilor este adesea spre stenoză esofagiană, excepţional pilorică (predomină din ingestiile de acizi corozivi), încît evaluarea iniţială esofagoscopică poate fi utilă.

Principiile de tratament sînt asemănătoare ca în intoxicaţiile cu acizi corozivi atît în perioada acută imediată cît şi tardiv în stadiul de stenoză esofagiană postcaustică.

Pub 108 **Intoxicaţia acută cu substanţe methemoglobinizante**
(Methemoglobinemie dobîndită)

Methemoglobina = hemoglobină oxidată prin transformarea Fe^{++} normal din moleculă în Fe^{+++} şi crearea unei legături stabile cu o moleculă de apă care nu poate fi desfăcută prin creşterea presiunii parţiale a oxigenului, rezultînd pierderea afinităţii Hb pentru oxigen.
Methemoglobinemie= concentraţii de methemoglobină peste 2% din Hb totală.

Methemoglobinemiile pot fi:
a) dobîndite: în intoxicaţii cu substanţe oxidante ale Hb
b) congenitale: în hemoglobinozele M şi în cazul unor deficite enzimatice privind methemoglobinreductaza.

Principalele toxice methemoglobinizante mai frecvent implicate în intoxicaţiile la copil:
a) Compuşi anorganici: nitriţi de Na şi K, nitraţi şi subnitraţi (de Bi şi amoniu), hidrogen arseniat, NO_2, cloraţi (cloratul de Na=ierbicid)
b) Compuşi organici: anilină, nitrobenzen, nitrotoluen şi derivaţii lor, nitroglicerină, nitroprusiat de Na, nitrit de amil, sulfamide (sulfatiazol, sulfapiridimă, sulfanilamidă, fenacetină, primachină, chinină, hidrazină şi fenilhidrazină.

Marea majoritate a methemoglobinemiilor dobîndite survin la sugar şi rar la copilul mic, mai ales la prematur şi în primele 3 luni de viaţă datorită imaturităţii funcţionale a diaforazelor $NADH_2$ dependente şi a unei sensibilităţi superioare la oxidare a HbF.

Sistemul reducător fiziologic este reprezentat de:
a) calea NAD- dependentă cuplată cu glicoliza anaerobă Embden-Meyerhoff dependentă de două enzime diaforaza I şi II sau $NADH_2$-dehidrogenazele (sau metehemoglobin reductazele I şi II), care asigură reducerea a 90% din methemoglobina formată în mod fiziologic. Activitatea celor 2 enzime este redusă la sugarul mic.
b) calea NADP- dependentă cuplată diaforazele A şi B, mai puţin eficientă în mod fiziologic, dar care devine deosebit de activă în prezenţa

unor substanţe transportoare de H^+ cum este albastru de metilen sau albastru de tionină, cu indicaţii directe în terapie.
c)căi reductoare neenzimatice, se pot fi utile în tratamentul methemoglobinemiei: glutatin redus, acid ascorbic

Căile de pătrundere a toxicului: predomină calea digestivă; la vîrstele mici pînă la 6 luni cauza principală este reprezentată de nitriţii din apa de fîntînă şi legume(morcov,spanac,etc). În cazul concentraţiilor mari de oxidaţi methemoglobinemia poate apare la orice vîrstă. Apa de fîntînă conţine nitraţi în cantităţi variabile, mai reduse în regiunile montane şi mai crescute la şes şi deal, la o concentraţie de pînă la 40 mg% apa putînd fi administrată fără risc la sugarul de vîrstă mică, iar peste 70 mg% fiind strict contraindicată la această vîrstă. Unele vegetale din alimentaţia sugarului pot induce methemoglobinemia cînd provin de pe terenuri la care s-au utilizat cantităţi mari de îngrăşăminte azotoase şi deci au nitraţi în cantitate mare:morcovi,spanac. În plus coexistenţa unor infecţii digestive cu Escherichia Coli sau Klebsiella prin transformarea bacteriană a nitraţilor în nitriţi produc intoxicaţia, situaţie care survine şi în cazul păstrării la frigider peste 10-12 ore a supei de morcovi preparate cînd are loc aceeaşi transformare produsă de proliferarea bacteriană.

Calea cutanată(ex.pentru coloranţi pe bază de anilină solvenţi organici,etc),inhalatorie(NO_2)sînt mai rar întîlnite; la fel şi intoxicaţiile voluntare(ex.fenacetină). De asemenea rar intoxicaţia este iatrogenă,prin supradozaj medicamentos(ex.albastru de metilen) în doze mari şi administrat nejustificat). Uneori methemoglobinemia survine în cursul unor infecţii sistemice severe neonatale prin acţiunea enzimelor unor germeni gram negativ de tipul Klebsiella.

Manifestări clinice: elementul esenţial cianoză,survine cînd methemoglobina ≥ 10-20% din Hb totală. Cianoza poate avea intensităţi diferite, nu dispare prin administrare de oxigen, debutul ei este deseori brusc. Iniţial starea generală poate să nu fie afectată ulterior creşterea concetraţiei Met Hb induce semne legate de hipoxemie: astenie,dispnee,cefalee,tahicardie,cu posibilitatea decompensării cardiace, colaps cardiovascular, encefalopatie hipoxică pînă la comă şi convulsii. Prezenţa deseori şi a bolii diareice asociază şi semne de deshidratare şi colaps hipovolemic. Unele toxice methemoglobinizante(anilină,fenacetină,nitrotoluen,sulf,etc)au şi acţiune hemolizantă, cu producere de hemoliză intravasculară şi insuficienţă renală acută. Suferinţa neurologică severă poate fi urmată

după recuperare de eechele neuropsihice.

Forme clinice după gravitate: uşoară: Met.Hb. 10-20%; medie: 20-40%; gravă: 50-60%. La valori ale MetHb peste 60-70% poate surveni decesul prin comă, colaps, tulburări de ritm cardiac, insuficienţă renală.

Diagnosticul pozitiv în afara cianozei este orientat: a) condiţii de apariţie: relativ brusc, dugar sub 6 luni, la care s-a utilizat apa din fîntînă pentru prepararea alimentaţiei sau ceaiului, fie utilizare în alimentaţie de morcovi, spanac, cianoza este mult timp bine tolerată.

b) aspectul sîngelui: brun-ciocolatiu (cîteva picături pe hîrtie de filtru) care nu-şi schimbă culoarea în roşu închis prin barbotare de O_2 în eprubetă ca în cianozele de origine cardiacă sau pulmonară

c) dozarea spectrofotometrică a MetHb.

d) posibilitatea prezenţei de corpi Heinz în eritrocite în intoxicaţiile cronice.

Diagnosticul diferenţial al cianozei trebuie făcut cu: cianozele de origine cardiacă sau pulmonară cu evoluţie progresivă de lungă durată, examenul clinic orientativ pentru suferinţa cardiacă sau pulmonară

hemoglobinoza: M- electroforeza Hb;

- deficitul congenital a diafozarei I, cu debut postnatal.

Tratamentul depinde de etiologia MetHb:

a) decontaminarea cutanată (pentru anilină), scoatere din mediul toxic cu NO_2 şi administrare de O_2, spălătură gastrică cu cărbune activat în ingestia de substanţe methemoglobinizante.

b) în intoxicaţia cu nitriţi a sugarului: - înlocuirea sursei de apă de fîntînă cu altă sursă ale cărei concentraţii de nitriţi sînt sub 40 mg%o, evitarea conservării îndelungate a legumelor preparate (morcov, spanac).

- terapie corectă a bolii diareice care a precedat apariţia cianozei

- administrarea de substanţe reducătoare: albastru de metilen 1% 1mg/kg corp lent i.v., repetat la nevoie la 3-4 ore, sau albastru de thionină (Toluidin 2%) 0,1 ml/kg i.v., sau acid ascorbic 30 mg/kg i.v. singur sau asociat cu albastru de metilen (în zilele următoare se poate da şi p.os 100-300 mg/zi).

- oxigenoterapie (eventual hiperbară) în formele severe, care creşte doar O_2 dizolvat în plasmă, exanghinotransfuzia

- terapia complicaţiilor: hemoliza intravasculară (singe) şi blocajul tubular renal prin hemoglobină (alcalinizarea urinilor), dializă peritoneală.

Intoxicaţia cu oxid de carbon

Este o intoxicaţie relativ frecventă în regiuni cu standard socioeconomic redus şi condiţii improprii de locuit şi încălzit, intoxicaţie a cărei mare gravitate explică faptul că reprezintă peste 50% din decesele prin intoxicaţii în SUA.

Majoritatea cazurilor sînt accidentale, deseori familiale sau colective şi cel mai frecvent în anotimpul rece, fiind datorată emanaţiilor de CO prin arderea incompletă a combustibililor în sisteme de încălzit neetanşe. Rareori cauza producerii de CO sînt incendiile sau survin prin inhalarea gazelor de eşapament în spaţii închise sau excepţional în scop de suicid.

Frecvenţa respiratorie ridicată şi debitul ventilator crescut cît şi un metabolism foarte activ explică sensibilitatea net superioară şi viteza mai mare de instalare a fenomenelor toxice la sugar comparativ cu alte vîrste.

Fiziopatologie: CO este un gaz incolor, inodor, cu densitate apropiată de a aerului şi foarte difuzibil în atmosferă (imposibil de sesizat prezenţa sa în atmosferă). Afinitatea hemoglobinei pentru CO este de 250 ori mai mare ca pentru oxigen, ceea ce explică rapiditatea formării carboxihemoglobinei: HbCO (o presiune parţială a CO de 0,1 mmHg este suficientă pentru a produce o saturare de 50% a Hb, saturare care pentru O_2 presupune o presiune parţială de 27mmHg).

Consecinţa acestei afinităţi superioare pentru CO a Hb este reducerea capacităţii Hb de a fixa şi transporta O_2 la ţesuturi, alterarea curbei de disociaţie a HbO prin deplasare spre stînga în prezenţa CO, deci realizarea rapidă a unei hipoxii tisulare ca într-o anemie severă. In acelaşi timp CO se leagă de mioglobină şi sistemul de transport intracelular a O_2 (citocromoxidaze) cu blocaj al oxidării celulare şi anoxie tisulară, proces care este considerat astăzi mai important faţă de reducerea capacităţii de transport a O_2. Miocardul este deosebit de sensibil faţă de intoxicaţia cu CO, din cauza cantităţii reduse de oxigen furnizate de sînge (extracţie miocardică normală a O_2 este 75%) care nu poate fi suplleată doar de creşterea fluxului coronarian. Frecvent apare suferinţa miocardică şi leziuni ischemice precoce mai ales în cazul unor leziuni cardiace preexistente.

Astfel modificările EKG sînt considerate o expresie sensibilă a agresiuni asupra miocardului (pînă la 50-60% din cazuri la adult): aplatizare a undei T şi subdenivelare ST care pot persista şi săptămîni după vindecarea intoxicaţiei, extrasistole, tahicardie paroxistică su-

paraventriculară, fibrilaţie atrială, blocuri atrioventriculare, semne de ischemie pînă la infarct miocardic.

Manifestări clinice: a) semne neuropsihice care deseori sînt precoce şi pe primul plan clinic: obnubilare, somnolenţă, sincope pînă la comă, cefalee, convulsii, tulburări psihice (agitaţie psihomotorie, stare confuzională, dezorientare temporospaţială), tulburări de echilibru, vertij, tulburări de tonus muscular, uneori spasme faciale şi trismus mimînd tetanosul, fenomene severe de edem cerebral acut, tulburări senzoriale şi de memorie.

Semnele cardiovasculare: tahicardie, aritmii, modificări EKG, în aproximativ 20% din cazuri HTA urmată de hipotensiune şi colaps. Semnele respiratorii: tahipnee, dispnee, hipersecreţie traheobronşică pînă la aspect de edem pulmonar acut, bronhopneumonie, tulburări de ritm respirator, respiraţie Cheyne-Stoker, manifestări de plămîn de "şoc".

Manifestările cutanate: rareori (10-15% din cazuri) apare coloraţie roşie-cireşie a bizelor sau rozată a tegumentelor considerată anterior drept patognomonică şi care apare doar în intoxicaţiile severe, deseori bolnavii sînt palizi sau cianotici sau apar placarde eritematoase, echimoze sau flictene pe membre datorate arsurilor concomitente.

Bolnavii pot prezenta hiper sau hipotermie, frecvent greţuri, vărsături, diaree, transpiraţii profuze.

Semne biologice: a) perturbări acidobazice: acidoză respiratorie sau mixtă, iniţial alcaloză respiratorie prin hiperventilaţie; b) hiperglicemie; c) creşterea transaminazelor serice, a LDH şi a fosfocreatinkinazei; d) albuminurie, mioglobinurie prin necroză musculară conducînd la retenţie azotată prin insuficienţă renală acută, leucocitoză cu polinucleoză. In afară de determinarea spectrofotometrică a concentraţiei de HbCO (sau prin cromatografie în faza gazoasă, etc) ca teste screening pot fi folosite: a) 1 ml sînge recoltat pe oxalat + 200 ml apă distilată. Se compară cu 200 ml apă distilată = o coloraţie roză indică o concentraţie superioară la 20 %; b) 1 ml sînge + 10 ml apă distilată + 1 ml NaOH 5%: prezenţa HbO_2 dă coloraţie în timp ce la o concentraţie a HbCO sub 20% coloraţia este gălbuie, iar la o concentraţie peste 20% coloraţia este rozată. Scăderea relativ rapidă a valorilor HbCO după scoaterea din mediu impune pentru diagnostic exact recoltarea precoce a sîngelui.

Formele clinice în funcţie de gravitatea depinde de concentraţ

HbCO: a)uşoară: 10-30%;,b) medie: 30-40%; c)severă: peste 40%;d) fulgerătoare în jur de 70-80% HbCO.
Există corelaţia strînsă între concentraţia HbCO% şi manifestările clinice:

0-10%= lipsa manifestărilor clinice
10-20%=senzaţie de constricţie frontală,cefalee,dilataţia vaselor cutanate
20-30% cefalee pulsatilă temporală
30-40% cefalee atroce,astenie,ameţeli,agitaţie,confuzie mintală, greţuri vărsături. tahicardie şi tahipnee, posibilă sincopă şi colaps,uneori uşoară HTA
40-50% tulburări de conştienţă mai severe, frecvente sincope, hipotensiune arterială importantă şi colaps,comă limiştită cu posibile semne neurologice piramidale şi extrapiramidale, trismus,rigiditatea cefii
50-60% respiraţie de tip Cheyne-Stoker
60-70%comă,depresie cardiorespiratorie,deseori deces
70-80% evoluţia poate fi fulgerătoare spre deces prin depresia cardiorespiratorie severă

Complicaţii:
după intoxicaţia acută în cursul cărora pot surveni infecţii bronhopulmonare, se pot menţine sau să apară tardiv(săptămîni sau luni-sindrom postintarval) deficite de percepţie mai ales vizuale,probleme motorii, hemiplegie,rigiditate sau akinezie, modificări EEG,stări confuzionale,demenţă,comă cu evoluţie potenţială fatală. Secvelele neurologice la copil se pot remite deseori complet.

Evoluţia majorităţii intoxicaţiilor cu CO este în general favorabilă(dacă nu au fost concentraţii prea mari de HbCO) cu ameliorare clinică între 24-36 ore, dar existînd riscul unor complicaţii care necesită supraveghere în acest interval: mioglobinurie cu insuficienţă renală, infarct miocardic, edem cerebral acut.

Tratament: - scoatere cît mai rapidă din mediul toxic-
Oxigenul reprezintă antidotul intoxicaţiei cu CO, motiv pentru care trebuie administrat cu masca cît mai precoce, în concentraţie de 100% (perioada de înjumătăţire a HbCO în oxigen pur este 40-80 minute faţă de 240-300' în respiraţie în aer atmosferic).Durata oxigenoterapiei 24-36 ore.Pentru forme severe: administrare de O_2 în concentraţie mare în cursul ventilaţiei mecanice şi mai ales prin oxigenoterapie hiperbară(la o presiune de 3 atmosfere perioada de înjumătăţire a HbCO este de 23 minute).
Hidratare parenterală,combatere acidozei şi a EGA,a convulsiilor,

tratamentul şocului,menţinerea unei diureze adecvate,monitorizare,EKG, administrare de antibiotice.

Intoxicaţia acută cu pesticide

I.Pesticide organoclorate foarte mult utilizate, dar cu tendinţă la restrîngerea folosirii lor din cauza riscului major de intoxicaţie cronică(stabilitate chimică remanentă îndelungată şi posibilitatea acumulării în ţesutul adipos datorită liposolubilităţii),secreţie prin lapte şi intoxicarea sugarului alimentat de sîn.

Principalele substanţe: DDT(diclor-difenil-tricloretan),HCH (hexaclorciclohexanul),lindan,clordan,heptaclor,Aldrin,toxafen.Calea de intoxicare:ingestie,inhalare,contact direct şi absorbţie prin piele.

Semne clinice: a) la 2-3 ore de la ingestie:iritaţie gastrică cu cu greţuri,vărsături,diaree.

-semne nervoase(prin stimulare SNC):cefalee,vărsături,parestezii(iniţial labiale şi linguale) şi mai ales la DDT,tremurături(mai ales cefalice) şi fibrilaţii musculare, stare confuzională(DDT),convulsii tonicoclonice severe,comă.Decesul poate fi datorat insuficienţei respiratorii prin paralizia centrilor medulari,fibrilaţie ventriculară(DDT) sau complicaţii tardive.

b)prin inhalaţie:iritaţie locală a ochilor,nasului şi faringelui, cu tuse chinuitoare,edem pulmonar acut.

Complicaţii tardive: afectare hepatică şi renală(DDT,lindan, aldrin).

Tratament: decontaminarea cutanată(în cazul cînd toxicul a pătruns pe cale cutanată).

- provocare de vărsături cu sirop de Ipeca(dacă sînt prezente tulburări respiratorii) şi spălătura gastrică urmată de purgativ sălin.

- strict contraindicată cel puţin 24 ore administrarea p.os de lapte, ulei sau alte grăsimi, cît şi purgativele uleioase(toxice liposolubile)

- terapia insuficienţei respiratorii menţinerea permeabilităţii căilor respiratorii,oxigenoterapie,eventual ventilaţie mecanică

-hidratare parenterală cu reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică cînd predomină vărsăturile şi diareea,terapia convulsiilor cu diazepam

-monitorizarea EKG,strict contraindicată medicaţia simpaticomimetrică (creşte excitabilitatea miocardică)datorită riscului major de fibrilaţie ventriculară.

II.Pesticide organofosforate

Principalele substanţe utilizate: alkilfosfaţi(paration,

malaţionul,fosdrinul,etc);- alkilpirofosfaţi(tetraetil pirofosfat)-fosforamide(octometilpirofosfamida ,etc).

Pesticidele organofosforate sînt toxice deosebit de active,implicate atît în intoxicaţiile profesionale(mai ales la adult),accidentele(predominant la copil) şi raptori voluntare, în principal în mediul rural. Paraţionul este substanţa cea mai frecvent utilizată şi care se prezintă sub formă emulsionabilă în uleiuri minerale sau organice, pulberi umectabile(este insolubilă în apă) sau ca pulbere de prăfuit. Toxicitatea este mai pronunţată la vîrstele mici comparativ cu adultul (doza letală 4 mg/kg.corp).

Cale de pătrundere: mucoasa conjunctivală, inhalator, tegumente, digestiv(ultimele două mai frecvente la copil).

Patogenie: toxicul după prealabilă metabolizare hepatică în paraoxon inactivează acetilocolinesteraza adevată din eritrocite,sistem nervos, muşchi şi colinesteraza(pseudocolinesteraza) din ficat şi plasmă (dozarea acesteia utilă pentru diagnostic.Prin fosforilarea acetilcolinesterazei aceasta este inactivată iniţial reversibil şi are loc o acumulare de neurotransmiţătorul acetilcolină de la nivelul sinapselor ganglionare şi postganglionare parasimpatice şi simpatice ce inervează glandele endocrine(stimulare parasimpatică cu semne muscarinice), sinapsele plăgii motorii(semne nicotinice) şi sinapse din SNC(semne nervos centrale). Inactivarea enzimatică durează cîteva săptămîni pînă la o nouă sinteză hepatică pentru pseudocolinesteraza serică şi chiar luni pentru reinteza acetilcolinerazei din plăcile motorii şi SNC. Debutul semnelor toxice variază în funcţie de calea de pătrundere şi cantitatea toxicului, de la cîteva minute la 12 ore. Apar trei sindroame: 1) Sindromul muscarinic, primul manifest: mioză,sialoree,lăcrimare,transpiraţii abundente,bradicardie, hipotensiune arterială, bronhoree pînă la aspectul de edem pulmonar,bronhospasm(dispnee şi cianoză) colici abdominale intense, diaree, vărsături.

2) Sindromul nicotinic: - fasciculaţii musculare iniţial la muşchii oculomotori apoi generalizate, crampe şi slăbiciune musculară pînă la paralizii ale musculaturii striate(incoordonare motorie, ataxie, paralizia musculaturii intercostale cu insuficienţă respiratorie),uneori tahicardie şi hipertensiune arterială(D.Pascoe).

3) Manifestări nervoase centrale: cefalee, anxietate, agitaţie,apoi stare confuzională, ataxie,slăbiciune generală, depresie cardiorespiratorie, convulsii,comă.

Diagnosticul se precizează pe: - a) date privitoare la expunerea la

toxie şi tabloul clinic(în principal miosa punctiformă,care poate să apară şi în intoxicaţiile cu narcotice opiacee; bradicardie; hipersecreţie bronşică,lăcrimare,sialoree).

b) laborator:-scăderea valorilor pseudocolinesterazei serice între 20-50% din normal în formele uşoare şi sub 10% pînă la zero în formele severe - prezenţa de paranitrofenol în urină

- în formele severe: hiperglicemie,glicozurie,leucocitoză

c) absenţa semnelor de atropinizare(tahicardie,tegumente roşii,uscăciunea gurii,midriază,dispariţia secreţiei traheale) după 10-20' de la injectarea i.v. de atropină 1-2 mg la adult şi 0,25 mg la sugar şi copilul mic.

Datorită acţiunii directe a toxicului asupra proceselor enzimatice şi a fosforilării oxidative cerebrale(favorizată şi de întreruperea prea rapidă a terapiei specifice), a acumulării acetilcolinei în SNC, cu perturbarea transportului electrolitic, transmineralizare la nivelul neuronilor şi depolarizare persistentă a acestora, cît şi hipoxiei severe şi prelungite, în perioada de convalescenţă şi chiar mai tardiv se poate instala encefalopatia toxică reziduală interpretabilă drept"recădere"(agitaţie psihomotorie,comă,convulsii,miază, bradicardie,etc), sau sechele neuropsihice.

Tratament: precocitatea terapiei specifice reprezintă elementul primordial pentru ameliorarea evoluţiei şi prognosticului intoxicaţiei care poate fi foarte grav. De aceea această terapie trebuie să fie instituită de la prima unitate sanitară unde este diagnosticată intoxicaţia,continuată pe parcursul transportului spre o unitate cu dotare corespunzătoare şi în paralel cu alte măsuri comune intoxicaţiilor:

1.decontaminarea: - după calea de pătrundere: spălare tegumente cu multă apă şi săpun, decontaminare cu soluţie de amoniac sau bicarbonat de Na 5-10%. Atenţie deosebită trebuie acordată spălării părului(uneori aplicare accidentală de soluţie de organofosforate pe pielea păroasă a capului). Hainele după îndepărtare nu se mai utilizează.

- spălături oculare abundente cu ser fiziologic călduţ sau cu $NaHCO_3$ sol.5%.

-dacă este constient şi nu sînt tulburări respiratorii;provocare de vărsături cu sirop de ipeca, spălătură gastrică(dacă este comatos după intubaţie traheală) cu multă apă şi cărbune activat în soluţie de $NaHCO_3$. Dacă prezintă convulsii:spălătura gastrică după oprirea

acestora cu diazepam i.v.

După spălătură: purgativ salin. Strict contraindicate laptele, uleiurile, substanţele grase

Unele pesticide pot fi îndepărtate din sînge prin hemabsorbţie. Sînt contraindicate depresantele SNC sau substanţe cu activitate anticolinesterazică: narcotice, neostigminã, miostin, teofilinã, barbiturice, fenotiazine, rezerpinã.

2)Antidotul "fiziologic": atropina administrat i.v.în doză de 0,05mg/kg la fiecare 5-10 minute pînă la apariţia semnelor de atropinizare, apoi poate fi necesară o doză de întreţinere repetată timp de cîteva zile, în funcţie de severitatea intoxicaţiei (posibilitatea unor recăderi). Atropina nu are efect pe manifestările nicotinice (pericol de insuficienţă respiratorie severă prin paralizii ale muşchilor intercostali şi la cei bine atropinizaţi).

3)Reactivatori de colinesterază (oximele): a)obidoxima (Toxogonin,Pirangyt); b)Pralidoxima (Contration, PAM - 2)

Oximele care trebuiesc administrate de asemenea foarte precoce accelerează reactivarea spontană a acetilcolinesterazei la nivelul plăcii motorii blocînd manifestările de tip nicotinic, concomitent cu combaterea manifestărilor nervoase centrale: coma, convulsii.

Administrarea reactivatorilor după 48-72 ore de la expunerea la toxic este fără efect datorită caracterului ireversibil a fosforilării acetilcolinesterazei.

Dozaj: - pentru toxogonin 4 - 8mg/kg i.v. sau i.m.; doza poate fi repetată la 4-6 ore (în doză mai redusă) chiar mai multe zile, pînă la dispariţia semnelor clinice şi normalizarea pseudocolinesterazei serice.

- pentru pralidoxime (contration): 25-50mg/kg i.v.în perfuzie de 15 - 30 minute diluată 5% (mx.500mg/minut), cu repetare la 8 - 12 ore pînă la ameliorarea clinică, putînd fi ulterior administrată şi p.os la interval de 5-6 ore pînă la normalizarea valorilor serice.

4)Aport exogen de pseudocolinesterază: concentrate purificate (Serum cholinesteraze Behring, etc.) sau perfuzii cu plasmă proaspătă (10-20 ml/kg) poate fi util, asociat la terapia anterioară (scade incidenţa recăderilor).

5)Terapie simptomatică: a dezechilibrelor hidroelectrolitice şi acido-bazice) (perfuzii i.v.), convulsii (diazepam i.v.),ventilaţie artificială în insuficienţa respiratorie severă, tratamentul tulburărilor de ritm şi conducere, etc.

Intoxicaţie acută cu ciuperci necomestibile (otrăvitoare)

Un mare număr dintre speciile de ciuperci sînt necomestibile, putînd induce intoxicaţii severe uneori mortale. Trebuie precizat că nu există criterii ferme care să permită recunoaşterea ciupercilor toxice (în afară de consultarea unui specialist) şi că prelucrarea termică, uscare, conservare în oţet, etc. nu reduc toxicitatea.

Ciupercile otrăvitoare pot fi clasificate în funcţie de durată de latenţă de la ingestie şi pînă la apariţia manifestărilor clinice în două categorii, clasificare importantă din punct de vedere prognostic şi terapeutic:

I. Intoxicaţii cu perioadă de incubaţie scurtă (debut rapid), al căror toxine afectează sistemul nervos vegetativ.

II. Intoxicaţii cu perioadă lungă de incubaţie (debut după minim 6 ore de la ingestie) ale căror toxine realizează leziuni şi necroze celulare.

I.A. Sindromul colinergic sau muscarinic, cu debut clinic de la cîteva minute la 2-3 ore. Toxina: muscarina cu afinitate pentru receptorii muscarinici (blocaţi de atropină): greţuri, vărsături, dureri epigastrice, diaree apoasă, semne colinergice (lăcrimare, rinoree, sialoree, hipersecreţie bronşică, miază, transpiraţii profuze, bradicardie, hipotensiune arterială, bronhospasm cu dispnee expiratorie), iar în formele severe stare confuzională, delir, convulsii, comă şi chiar deces.

Tratament:- spălătură gastrică cu cărbune activat, purgativ salin, hidratare parenterală, terapie simptomatică.

- antidot: atropină 0,05mg/kg i.v. sau i.m. la 30 minute pînă la apariţia semnelor de atropinizare.

B. Sindromul atropinic: speciile Amanita muscaria, A. pantherina şi A. regalis conţin în cuticulă şi muscarină care dacă nu este îndepărtată poate da fenomene colinergice reduse la debut în primele 2 ore de la ingestie. Celelalte toxice: muscinol, acid ibotenic, muscaridina induc o simptomatologie de "beţie atropină": agitaţie psihomotorie, parestezii, stare confuzională, halucinaţii, somnolenţă profundă comalike, mioclonii, convulsii, midriază, uscăciunea mucoaselor.

Tratament: - spălătura gastrică cu cărbune activat - sedare: diazepam, clorpromazină, haloperidol, fenobarbital şi terapia convulsiilor, hidratare parenterală.

- atropina nu se administrează decît cu mare prudenţă şi cînd predomină fenomenele muscarinice.

C. Sindrom halucinator : toxicele: psilocina şi psilocibina cu acţiune

psihodisleptică (evidenţiate în general la ciuperci halucinogene exotice) produc: dezorientare temporospaţială, senzaţie de teamă, halucinaţii auditive sau visuale în stare de veghe sau de somn, euforie şi crize de rîs nejustificate, slăbiciune musculară, toropeală, apoi midriază, bradicardie, hipotensiune arterială, congestie facială. Tratament: spălătură gastrică cu cărbune activat - neuroleptice majore (clorpromazină, haloperidol). Recuperarea se produce în cîteva ore,

D. Sindromul resinoidian în care toxicul este în principal iritant gastric, care produce după 2-3 ore de la ingestie tulburări digestive severe, cu deshidratare acută, colaps şi insuficienţă renală acută. Terapia: măsuri comune de tratament în intoxicaţii

E. Sindromul coprinian : intoxicaţia apare la 30 minute - 2 ore de la ingestie concomitentă de alcool, dar şi după ingestia de alcool la chiar peste 4-5 zile de la consumul ciupercilor respective. Toxicul exercită un efect similar cu al disulfiramului (Antalcool) în momentul ingestiei de alcool: congestie facială şi toracică, cefalee, tahicardie hipotensiune arterială, umflare şi furnicături prin mîini şi doar tardiv transpiraţii, greţuri şi vărsături. Vindecare şi spontană în 2-4 ore, dar uneori e nevoie de terapie simptomatică.

II.A. Sindrom giromitrian (helvelian): debut tipic la 8-14 ore după ingestie cu dureri abdominale, greţuri, vărsături, diaree cel puţin o zi, apoi o scurtă remisiune după care reapar durerile abdominale concomitent cu semne de hemoliză acută intravasculară (icter, hemoglobinurie, anemie), citoliză hepatică toxică, şoc, insuficienţă renală acută, comă convulsii, midriază, hipoglicemie, deces între 4 şi 7 zile.

Terapia: reechilibrare hidroelectrolitică şi tratament simptomatic: exsanghinotransfuzie (hemoliză severă), diureză osmotică alcalinizantă (solubilizarea Hb), diazepam i.v. (convulsii), vit B_6 în doze mari 25 mg/kg.i.v. (D.Pascoe), monitorizarea methemoglobinei, terapia insuficienţei renale acute.

B. Sindromul orelanian care apare la 2-7 zile de la ingestie: nefrită tubulointerstiţială acută, hepatită toxică, tulburări gastrointestinale, mai rar insuficienţă renală acută. Tratamentul simptomatic se adresează insuficienţei renale acute şi a hepatitei toxice.

C. Sindromul faloidian cel mai sever, cu un indice de letalitate de pînă la 90% din cazuri în formele severe. Cel mai adesea intoxicaţia este produsă de ciuperca Amanita phalloides şi rar de alte specii de Amanita, iar ciupercile din genul Galerina şi Lepiota provoacă un sindrom parafaloidian asemănător.

Substanţele toxice: -faloidina- cantitativ cea mai importantă (fixa-

re exclusiv hepatocitară, cu leziuni ale membranelor celulare şi ale organitelor celulare, perturbări ale metabolismului celular şi citoliză): - faloina; - falina inactivată prin căldură);-amanitinele(ciclopeptide) cu acţiune hemolizantă şi mare afinitate pentru hepatocite şi celulele epiteliale tubulare proximale. Amanitinele pot fi evidenţiate radioimunologic în probe de sînge, urină şi suc gastric.La om nu există sisteme enzimatice care să poată inactiva faloidina şi amanitinele (amatotoxine).

Tabloul clinic evoluiază în trei faze: a)de latenţă pînă la primele simptome: 6-40 ore de la ingestie,uneori mai scurtă la copil. b)faza de agresiune (2-5zile): aspect de gastroenterită acută severă: greţuri, vărsături incoercibile, ulterior diaree apoasă de tip holeralike, gleroasă, fetidă, uneori hemoragică însoţită de colici abdominale (70% din cazuri) sau dureri epigastrice accentuate de vărsături, toate conducînd în 12-24 ore la deshidratare severă: sete intensă stare de şoc şi oligoanurie, hipotermie, ulterior hipertemie. c)faza parenchimatoasă sau de hepatită toxică (50% din cazurile severe) lipsind din formele benigne. Sindromul de insuficienţă hepatocelulară este cel care condiţionează prognosticul sever iar leziunile histologice hepatice variază de la steatoză centrolobulară pînă la citoliză masivă cu deces sau vindecare fără sechele în cazurile cu evoluţie bună. Clinic după o scurtă remisiune a simptomatologiei reapar durerile abdominale,hepatomegalie dureroasă, icter, iar biologic: creştere a transaminazelor, bilirubinei, hiperamoniemie şi alterarea testelor de coagulare. Afectarea renală (creştere uree şi creatinină sanghină) cu aspectul de tubulonefrită acută care se vindecă în cîteva zile, rareori cu sechele-insuficienţă renală cronică. Este datorată tulburărilor hemodinamice severe din colapsul hipovolemic şi acţiunii toxice renale directe a amanitinelor. In formele cu evoluţie gravă apar adinamie progresivă, convulsii (inclusiv hipoglicemice), comă hepatică şi deces în 5-8 zile de la ingestie prin insuficienţă hepatică şi renală.

Tratament: debutul unor tulburări gastrointestinale la un interval de peste 6 ore de la ingestia de ciuperci impune suspiciunea de intoxicaţie faloidiană şi internarea într-un serviciu de terapie intensivă (monitorizare, ionogramă, Astrup, uree,creatinină, transaminaze,amoniemie,glicemie,coagulogramă,Hb,Ht,tensiune arterială,presiune venoasă centrală).

-intervalul lung de la ingestie face inoperantă spălătura gastrică şi purgativul salin (poate chiar agrava diareea)

-reechilibrare hidroelectrolitică,acidobazică şi combaterea şocului
-epurarea toxicului: hemodializa şi exanghinotransfuzia în general puţin eficace pot fi utile numai efectuate precoce şi în cazuri grave (amanita şi faloidina sînt puţin dializabile). Mai utilă: hemabsorbţia pe coloană de cărbune activat, dar şi aceasta precoce înainte de fixarea toxicului în întregime pe hapatocit.
- tratamentul hepatitei acute toxice: perfuzii cu glucoză 10-15%,reducere hiperamoniemie (acid aspartic, acid glutamic,arginină) vitamine din complexul B, tratamentul tulburărilor de coagulare prin aport din plasmă proaspătă, fitomenadionă.
-monitorizare, diureză forţată,hemodializă la copilul cu insuficienţă renală gravă.
-tratament de susţinere a funcţiilor cardiorespiratorii, terapia convulsiilor (diazepam), antiemetice, antispastice.
- antagonismul între unele medicamente (penicilina,fenilbutazonă,cloramfenicol, , sulfamataxazol,rifampicină) şi alfaamanitină datorat competiţiei pentru legarea de proteinele plasmatice: posibil rol profilactic şi chiar curativ al drogurilor menţionate,singure sau în asociaţie. Efectele cele mai bune: penicilină 1.000.000u/kg/zi în perfuzie continuă, singură sau în asociere cu fenilbutazona.
- stabilizatori ai membrelor celulare şi lizozomale hepatocitare:dexametazon în doze mari, acid thioctic 50-150mg la 6 ore i.v. în glucoză 10%.
- administrare de pansamente, dezinfectante şi antibiotice cu tropism intestinal pentru reducerea florei enterale generatoare de endotoxine cu acţiune asupra mucoasei intestinale sinergică cu toxicele Amanitei.

PRINCIPII DE SUPRAVEGHERE A BOLILOR CRONICE IN COPILĂRIE

Ingrijirea pacienţilor cu boli cronice reprezintă o sarcină dificilă.Totuşi,este un domeniu care aduce în prim plan tot ce poate fi grupat sub denumirea de "artă medicală".Il ajută pe medic să se dezvolte şi să se maturizeze.Este atrăgătoare şi oferă satisfacţii în modul ei specific.

Toţi medicii şi-au ales profesiunea pentru a ajuta oamenii bolnavi,oamenii în suferinţă,oamenii cu handicapuri.Ambroise Paré spunea:"căutăm uneori să vindecăm,adesea să uşurăm şi totdeauna să consolăm".Aceasta este esenţa îngrijirii pacienţilor cu boli cronice.

Diferenţele majore între îngrijirea pacienţilor cu boli acute şi a celor cu boli cronice sînt:

-În boala acută există cel mai adesea o speranţă de tratament şi vindecare,în timp ce în boala cronică problema principală e numai îngrijirea (tratamentul);

-În boala acută,medicul are controlul integral asupra îngrijirii,în timp ce în bolile cronice,medicul este numai un membru al unei echipe multidisciplinare;

-Pasul de la "vindecare" la "îngrijire"(tratament) şi necesitatea de a împărţi puterea de decizie ,poate fi greu acceptat de unii medici. Alţii se tem că nu pot stăpîni problemele psiho-sociale ale copilului cu boală cronică;

-Ingrijirea acestor copii necesită timp şi tocmai timpul este ceeace lipseşte medicilor ocupaţi.De asemeni,nu există nici o recompensă financiară pentru durata foarte mare de timp necesară pentru a coordona îngrijirea şi pentru discuţiile cu familiile acestor copii.

Totuşi,considerînd mărimea şi importanţa problemei şi poziţia unică a medicului de familie,pare foarte rezonabil ca medicii de familie să fie conducătorii echipelor care acordă îngrijire coordonată pe termen lung copiilor cu boli cronice şi condiţii handicapante.("Principles and Pracice of Clinical Pediatrics"-1989).

Medicul practician,indiferent la ce nivel activează,are îndatorirea profesională de a stabili îm primul rînd clinic un diagnostic corect şi,cunoscîndu-şi limitele,(impuse de gradul său de spacializare şi de limitele examenului clinic în sine),să apeleze la un releu superior (policlinică,spital) pentru o precizare corectă a diagnosti-

culuí şi stabilirea unui protocol terapeutic cît mai favorabil bolii şi bolnavului.Acest protocol va fi dus la îndeplinire în principal cu ajutorul medicului specialist,al medicului de familie,al bolnavului şi al familiei.

Faţă de medicul din reţeaua primară,specialistul are obligaţia de a-i comunica atît diagnosticul corect şi crriteriile pe care a fos stabilit,cît şi protocolul terapeutic şi secvenţa unor controale în unitatea sanitară specializată,pentru aprecierea evoluţiei şi eventua modificări ale conduitei terapeutice.

Aici intervine nevoia de conlucrare loială între cele două reţele:primară şi de specialitate.

In dispensarizare se au în vedere două mari categorii de boli cronice:-boli cronice d'emblé

-boli acute cu potenţial de cronicizare

In ambele situaţii este importantă depistarea într-o fază cît mai precoce,acest lucru depinzînd de pregătirea profesională şi corectitudinea examinatorului iniţial,care în cele mai multe cazuri est medicul de familie.

Pentru a doua categorie ,e necesară dispensarizarea sistematică a bolilor acute cu potenţial de crpnicizare,pornind de la boala acută,pentru a surprinde tendinţa de cronicizare la debutul ei,cînd intervenţia noastră prin mijloace mai puţin agresive poate fi încă eficientă (ex.:hepatita B).La cel mai mic semn de alarmă e obligatorie internarea într-un serviciu de specialitate,capabil să stabilească cu precizie evoluţia spre cronicizare şi stadiul său.

Deasemeni,nu trebuie uitat un lucru:dacă după boala acută se iau măsuri igieno-dietetice corespunzătoare,în cadrul unui regim de cruţare (de exemplu:scutire de efort fizic pentru copil,concediu medical pentru adult),se poate preveni sau atenua această evoluţie.

Fiecare afecţiune cronică îsi are propriile particularităţi de dispensarizare,dar nu trebuie uitat un lucru:chiar dacă bolnavul (copil) are nefericirea de a contracta o asemenea boală,el nu trebuie spitalizat la nesfîrşit şi,mai ales pentru copil,trebuie avute în vedere cîteva lucruri esenţiale:

-copilului,care este în creştere,trebuie să-i asigurăm o dezvoltare somato-psihică cît mai apropiată de normal;

-trebuie asigurată instruirea şi posibilitatea practicării unei profesii nedăunătoare pentru pacient,dar care în viitor să-i asigure existenţa proprie şi eventual a unei familii;

-trebuie asigurată integrarea socială,atît de necesară orcărui

individ.Pe bolnavul cronic nu trebuie să-l facem mai handicapat decît este! Activitatea (la copilul mic-jocul) în rîndul celor de aceeaşi vîrstă poate să reprezinte un real "medicament" pentru pacient.

Totdeauna trebuie avute în vedere posibilităţile familiale de a îngriji un asemenea bolnav.Numai în situaţia:

-părinţi necooperanţi,insuficient instruiţi,

-părinţi absenţi,

-posibilităţi materiale foarte reduse,cost ridicat al îngrijirii, aceste sarcini pot fi şi trebuie preluate de unităţi de îngrijire profilate(sanatorii de postcură Mircesti,Poeni,etc.)

"Dragostea de mamă",atunci cînd există,nu poate fi înlocuită cu nimic şi efectele ei nu trebuie excluse din protocolul terapeutic indiferent de diagnosticul şi de vîrsta copilului.Cînd nu lipseşte, trebuie mentinută în protocol şi chiar amplificată uneori.

Principalele temeri şi întrebări ale familiei sînt:

1.Care este diagnosticul?Cît de sigur sînteţi pe diagnostic?
2.Care este cauza? Am fi putut-o preveni?Este vina mea?
3.Ce puteţi face în acest caz?Cum aş (am) putea ajuta noi,familia?
4.De ce eu? De ce noi?
5.Ce teste trebuie efectuate?De ce se fac? Cît costă?
6.Care este prognoza asupra viitorului?
7.E posibil să se vindece definitiv?
8.Se poate căsători? Va putea avea copii?
9.Care sînt posibilităţile vocaţionale şi problemele legate de acestea

Furnizarea răspunsurilor.

Atît medicul,cît şi familia trebuie să înveţe că răspunsurile la anumite întrebări vin numai odată cu timpul.

Medicul,pregătit să fie sigur şi să ştie totul,găseşte dificil să spună "nu ştiu".Dar,medicul trebuie să fie suficient de curajos şi,în acelaşi timp precaut,pentru a spune "nu ştiu",dacă aceasta este o afirmaţie adevărată.Cei mai mulţi părinţi vor accepta şi aprecia sinceritatea.Pentru anumite întrebări tehnice,un răspuns adecvat ar putea fi:"nu ştiu,dar voi cerceta".Dacă medicul spune aceasta,el trebuie să fie sigur că va găsi răspunsul cît de curînd posibil.

Explicaţia pe care medicul o dă asupra bolii poate fi necesar să fie repetată de mai multe ori,pînă ce mesajul este complect înţeles.La scurt timp după punerea diagnosticului părinţii sînt şocaţi şi cel mai adesea refuză să accepte realitatea.Ei pot să nu înţeleagă şi să nege mare parte din ceeace le-a spus medicul.Este necesar ca medicul să fie răbdător,nu pentru a se apăra pe sine,ci pentru a re-

peta explicaţiile de cîte ori este nevoie.

Cînd părinţii se interesează de cauza unei boli,ei nu cer numai o explicaţie medicală.Ei doresc deasemeni să ştie dacă au greşit cu ceva,prin omisiune sau prin acţiune.Acest sentiment de"vină",fenomen universal,trebuie tratat cu sensibilitate şi onestitate,

O altă arie majoră de preocupare pentru copii şi familiile lor este folosirea testelor de laborator.Cele mai multe familii doresc să ştie ce teste trebuie efectuate ,cînd şi cu ce cost.Deasemeni, doresc să ştie de ce unele teste trebuie repetate şi dacă trebuie repetate aşa de des.Trebuie făcute eforturi speciale pentru a explica testele care au fost stabilite şi cum vor ajuta aceste teste în îngrijirea bolnavului.Trebuie explicate riscurile şi beneficiile în funcţie de invazivitatea testului de diagnostic.Unii adulţi şi copiii necesită o pregătire enterioară,alţii doresc numai să fie anunţaţi înainte de test.Sinceritatea este necesară,dar nu cu preţul înspăimîntării familiei.

E dificil de răspuns la întrebări privind prognosticul,mai ales pentru o boală cu evoluţie îndelungată,ca de ex.ARJ,LES.Este greu să trăieşti în incertitudine.Familiile cooperează mai bine cînd ştiu la ce se pot aştepta.Dar,din nefericire,medicul nu poate aprecia foarte precis evoluţia şi prognosticul pentru anumite boli.Deci,este o chestiune de echilibru fin pentru medic să spună adevărul şi să fie realist fără a fi prea optimist sau prea pesimist.E posibil de a comunica veşti proaste fără a aduce părinţii în stare de şoc şi nu e necesar să li se zdrobească sistematic speranţele.

<u>Familiile au nevoie ca speranţa să-i susţină.</u>

Cînd părinţii se interesează despre prognostic,ei mai au trei temeri ascunse:

1.Prima preocupare e legată de natura genetică a bolii şi dacă va mai apare la alţi fraţi sau la alţi membri ai familiei;

2.A doua e legată de şansele copilului afectat:să crească,să se căsătorască şi să aibă copii;copilul afectat va transmite boala mai departe la descendenţii săi?

3.A treia problemă se centrează asupra activităţii fizice şi independenţei (autonomiei) sale.Părinţii vor să ştie dacă copilul lor va putea parcurge programul educaţional şi va putea să-şi cîştige existenţa.

Cînd se discută tratamentul trebuie date explicaţii simple. Instrucţiunile scrise pot fi utile.Instrucţiunile nu trebuie să fie nerealiste sau să epuizeze resursele familiei.Cooperarea scade pe

măsură ce protocolul terapeutic devine din ce în ce mai complicat. Protocolul trebuie adaptat fiecărei familii şi trebuie asigurate elementele de susţinere pentru îndeplinirea sigură a protocolului. Datele furnizate de medicul de familie sînt esenţiale în acest caz. Familia trebuie că ştie că ei sînt principalii membri ai echipei de tratament.

Uneori e mai bine pentru medic să nu fie prea precis în afirmaţiile sale.Cele mai multe boli cronice au o evoluţie imprevizibilă, unică pentru fiecare copil,şi necesită flexibilitate în planificare, atît pentru părinţi ,cît şi pentru medic.

Scanned with OKEN Scanner

ASFIXIA LA NASTERE

Definiţie : absenţa instalării primei respiraţii în primele 2 minute după degajarea capului foetal din canalul pelvi-genital. Orice întîrziere a intervenţiei medicale creşte riscul afecţiunilor neurologice permanente sau al decesului imediat, în formele grave.

Factori de risc pentru instalarea asfixiei la naştere

1. Boli ale mamei : diabet zaharat, hipertensiune arterială, toxemie gravidică, insuficienţe respiratorii cronice, anemii, cardiopatii decompensate, alcoolism etc.

Abuzul de tranchilizante, antiepileptice, beta-adrenergice, magneziu etc.

2. Patologie utero-placentară : hematom retro-placentar, dezlipire prematură a placentei etc.

3. Patologie foetală : maladii congenitale de cord, anemii hemolitice prin izoimunizare cu nivel ridicat al bilirubinei în lichidul amniotic, foetus infectat, polihidramnios, prematuritate, întîrziere în creşterea intrauterină.

4. Patologia naşterii : disproporţia cervico-pelvină, travaliul prelungit, aplicarea de forceps, hipotensiuni ale parturientei, anestezie, sedare, analgezie cu 1 - 2 ore înaitea expulziei, naşterea prematură.

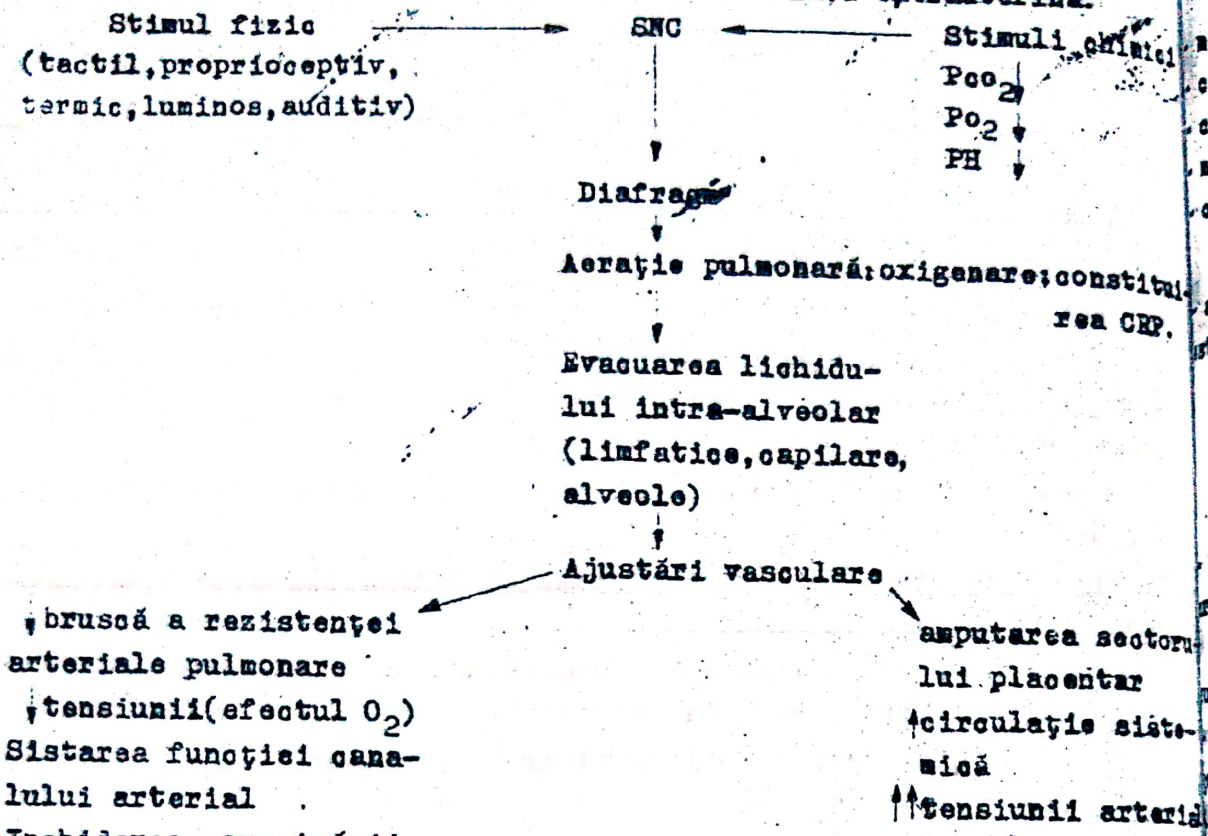
Deci asfixia la naştere se poate instala la un produs de concepţie sănătos prin patologie legată de momentul naşterii (marcă iatrogenă puternică) sau la un produs de concepţie cu risc crescut prin patologie materno-foetală şi/sau prin vîrstă gestaţională scurtă.

Patogenia asfixiei neonatale

Adaptarea la viaţa extrauterină a nou-născutului poate fi definită ca o cîştigare a autonomiei prin preluarea funcţiilor asigurate, în utero, de către unitatea feto-placentară.

In mod normal orice nou-născut este uşor asfixic la naştere deoarece, prin comparaţie cu adultul, are un grad de hipoxie, hipercapnee şi acidoză (7,3o - 7,25). Modificările biochimice menţionate alături de mecanisme reflexe contribuie la declanşarea primei respiraţii.

Secvenţele adaptării imediate la viaţa extrauterină.



---

x. Se produce expansiunea şi irigarea bruscă a plămînului cu aproape tot debitul cardiac.

Paralel lichidul intra-alveolar, fetal se evacuează prin limfaticele şi capilarele pulmonare, a căror perfuzie s-a stabilizat în urma ventilaţiei alveolare, constituindu-se capacitatea reziduală pulmonară.

Foarte repede se stabileşte un raport ventilaţie/perfuzie adecvat oxigenării corecte a sîngelui şi stabilizarea hemodinamică prin inversarea shuntului drept - stîng care caracterizează circulaţia foetală.

Absenţa primei respiraţii, sindromul asfixiei precoce sau anoxia la naştere are următoarele consecinţe :

1. Efecte cardio - respiratorii imediate

- neexpansionarea plămînului
- creşterea presiunii din artera pulmonară
- constricţia arteriolelor pulmonare
- menţinerea şunturilor dreapta - stînga
- creşterea permeabilităţii capilarelor pulmonare.

2. Efecte metabolice şi funcţionale ale hipoxiei :

- stress-ul metabolic cumulat celui fizic, legat de procesul naşterii este însoţit de descărcări de catecolamine :
  - = redistribuirea sîngelui la organele vitale (scăderea irigaţiei în teritoriul splanhnic))
  - = mobilizarea glicogenului hepatic şi miocardic
  - = mobilizarea acizilor graşi
- hiperglicemia primelor minute este urmată de hipoglicemie printr-o ardere neeconomicoasă a glucozei
  - = acumularea produşilor unui metabolism în hipoxie (lactat, piruvat, corpi cetonici) → acidoză (creşterea H^+).
- hipoxie + hipoglicemie + acidoza produc insuficienţă cardiacă energodinamică
- scăderea excitabilităţii centrilor respiratori.
- scăderea răspunsului vascular la catecolamine şi în consecinţă se produce şoc circulator
- scăderea sintezei factorilor de coagulare - agravarea tendinţei la hemoragie a nou-născutului.

Deci fazele de gravitate ale hipoxiei la naştere sînt :

I. Funcţională : dominată de hipercatecolaminemie şi creşterea transportului de O_2 la organele vitale (creier).

II. Metabolică : epuizarea posibilităţilor de compensare a hipoxiei şi apariţia unor modificări metabolice în SNC, care iniţial sînt reversibile.

III. Structurală : apariţia leziunilor în SNC cu gravitate variabilă de la o structură la alta, în funcţie de sensibilitatea la hipoxie (minute - ore).

Leziunile SNC constau în : edem, necroză neuronală, hemoragii.

Evaluarea calităţii adaptării

Se bazează pe 3 puncte fundamentale :

1. Istoricul sarcinii şi al naşterii. Colaborarea permanentă între neonatolog şi obstetrician, permite observarea din timp a

fenomenelor patologice cărora trebuie să le facă faţă prin măsuri adecvate.

2. Aprecierea severităţii situaţiei neonatale printr-un scor clinic cuantificator, rapid.

3. Capacitatea de precizare a stadiului asfixiei prin măsurarea echilibrului acido-bazic.

1. Anamneza permite evaluarea factorilor de risc al asfixiei la naştere.

2. Evaluarea prin scorul Apgar a înlocuit noţiunile vagi şi subiective de "moarte aparentă", "asfixie albă sau albastră", "copil mirat". In 1953 Virginia Apgar, o anesteziştă, a propus un scor simplu de evaluare a calităţii adaptării. Universal utilizat, acest scor Apgar evaluează la 1 - 5 - 10 minute, 5 criterii uşor de apreciat.

Stabilirea acestui scor este descrisă în tabelul următor:

Scorul Apgar

Criterii	0	1	2
Frecvenţa cardiacă	absent	<100	>100
Respiraţie	absent	lentă, neregulată	bună
Tonus muscular	hipotonie	lejeră flexie a extremităţilor	atitudine în flexie + mişcări active
Reacţia la stimuli	nulă	strigăt slab	strigăt viguros
Coloraţia tegumentelor	bleu-palid	extremităţi cianotice	roz în totalitate

Din cele 5 criterii notate de la 0 - 2 puncte, cele mai semnificative sînt : coloraţia tegumentelor, elementele neurologice a tonusului şi reactivitatea la stimuli.

Un scor Apgar cuprins între 7 - 10 evidenţiază o bună adaptare, între 4 - 6 se poate corela cu stadiul de apnee primară (asfixie albastră). Un scor 3, evidenţiază o veritabilă apnee terminală. Diferentierea clinică prin scorul Apgar a stadiilor asfixiei experimentale, etapizate, rar prezente în patologia umană, este dificilă. Această diferentiere poate fi făcută prin cunoaşterea circumstanţelor naşterii şi examenelor paraclinice.

Scorul Apgar la 1 minut permite definirea atitudinea reanimatorului; repetat la 5 şi 10 minute orientează măsurile eficace în

reanimare.

Pentru Naeye, scorul Apgar la 5' se corelează foarte bine cu mortalitatea neonatală. Scorul Apgar inferior de 4 la 1' şi respectiv 5' a fost însoţit de o mortalitate de 4 - 5 ori mai mare.

Acest scor nu este destinat şi prematurilor, a căror dezvoltare neurologică nu este completă ; uneori este folosit pentru valoarea sa predictivă asupra morbidităţii neonatale.

Boala membranelor hialine, foarte frecventă şi severă, determină un scor redus, secundar distrucţiei surfactantului prin hipoxie.

Anomaliile neurologice secundare leziunilor hipoxic-ischemice, sînt la un an de viaţă de şapte ori mai frecvente la prematurii născuţi cu Apgar sub 3 apreciat la un minut.

Acest scor trebuie dictat punct cu punct la 1' - 5' - 10' de reanimator şi consemnat de infirmieră sau asistenta medicală.

3. Datele asupra echilibrului acido-bazic sanguin recoltat din artera cordonului ombilical, pot fi foarte utile în determinarea gradului asfixiei la naştere, aceasta antrenînd în totdeauna o acidoză mixtă.

Există o bună corelaţie între scorul apgar şi valoarea pH-ului sanguin; în apneea primară pH este 7,1 - 7,2 şi scăderea sub 7,2 aduce suspiciunea apneei secundare.

Mai recent, Low şi colab. au demonstrat că un nivel al bazelor totale sub 34 mEq/l (N = 41 mEq/l) reflectă o asfixie semnificativă.

Aceste analize însă nu dirijează reanimarea pentru că s obtinute tardiv (în momentul delivrării placentei). Ele sînt utile însă ulterior pentru a prevedea gradul de supraveghere şi intervenţie de la caz la caz.

II. Prezentarea clinică clasică (formele clinice) ale anoxiei la naştere :

Apneea la naştere cu durată redusă (1'- 2') produce <u>asfixia albastră</u> (asfixia lividă) corespunzătoare scorului Apgar 6. Nu este apneic, sau prezintă o perioadă de gasping rapid însoţit de mişcări bruşte ale membrelor, devenind apoi în 1' - 2' apneic. In această perioadă este cianotic, tonusul muscular este bun, răspunde la stimulări prin mişcări de flexie, prin grimase, strănută la introducerea cateterului în fosele nazale ; bătăile cordului 100 sau chiar 80 pulsaţiile cordonului ombilical visibile.

Revenirea respiraţiei este anunţată de creşterea efortului respirator şi recolorarea tegumentelor.

Asfixia palidă sau asfixia albă : poate fi continuarea asfixiei albastre cînd reanimarea a eşuat, sau poate fi prezentă de la naştere. In lo' modificările echilibrului acido-bazic devin foarte grave: pH-ul scade 7,3 - 6,8 ; P CO_2 creşte 4o - 15o mmHg şi PaO_2 scade 25 - 0 mmHg.

In lipsa ventilaţiei artificiale în cîteva minute se produce decesul.

Diagnosticul diferenţial al hipoxiei la naştere :

- nou-născutul "mirat" care prezintă cianoză moderată, zgomotele cardiace şi tonusul normale dar prima respiraţie şi ţipătul întîrzie puţin.
- nou-născutul adormit, prin anestezia mamei, care este colorat, respiră dar nu ţipă.
- nou-născutul şocat.
- nou-născutul mort care are aspect palid - cianotic sau icteric (depinde de cauza morţii) este inert, zgomotele cordului absente. Menţionăm că afirmaţia morţii este un act de mare responsabilitate medico-legală.

Modalităţi de reanimare primară

1. Pregătirea :

Problemele ce pot apare în cursul naşterii pot fi anticipate într-o mare măsură la gravidele cu risc crescut.

Rămîne ca în celelalte cazuri de suferinţă foetală acută să survină "greşeli" (probleme) inopinante.

Materialul necesar reanimării trebuie să fie pregătit în orice moment, în sala de naştere şi cezariană.

Pentru situaţii speciale :

Hernie diafragmatică, atrezie esofagiană, gemelaritate la prematuri, necesitînd măsuri dificile de reanimare; trebuie să se formeze o echipă gata de a interveni de la începutul naşterii.

Un plan de intervenţie ar putea fi, în aceste situaţii, întocmit înainte pentru fiecare membru al echipei.

2. Tehnici :

a) Prevenirea pierderilor termice : lupta contra hipotermiei este esenţială. Nou-născuţii pierd temperatura prin evaporare, iradiere şi convecţie. Aceste 3 căi de pierderi termice sînt minimalizate de

o uscare minuţioasă, temperatura în sala de naştere de 35°C şi utilizarea surselor radiante la căldură semiacomendate (fără o sondă termică cutanată).

Hipotermia agravează "datoria de O_2" (acidoză) şi poate fi nocivă surfactantului (sindromul de detresă respiratorie).

Poate de asemenea produce în mod egal hipoglicemie severă.

b) Aspirarea căilor aeriene superioare - are ca scop eliminarea mucozităţilor ce ar putea obstrua căile respiratorii.

Pentru aceasta vom plasa sonda, puţin rigidă, dotată cu o trapă ce permite să evaluăm cantitatea de lichid şi de a face, de la caz la caz, analize bacteriologice.

Sonda trebuie manipulată cu blîndeţe, deoarece un pasaj brutal ar putea leza faringele sau ar putea antrena reflexe nazale cu producerea spasmului laringian sau a stopului cardiac.

Intr-o primă fază vom aspira faringele, apoi fosele nazale.

Dacă fătul este stabilizat, vom evacua conţinutul gastric pentru a preveni inhalaţia secundară.

Dacă lichidul amniotic este franc meconial, vom controla prezenţa sa, pe corzile vocale prin laringoscopie.

In cazul de prezenţă a acestuia vom proceda de urgenţă la aspirarea sa endotraheală.

3. Ventilaţia : asigurarea ei este destinată insuflării şi ventilării plămînilor, ca şi promovării unei respiraţii spontane.

Vom utiliza baloane adaptate, ce permit administrarea amestecului aer - O_2 fie prin mască, fie prin intubaţie traheală. Frecvenţa va fi fixată la 30 - 40 insuflaţii/minut.

Presiunea insuflaţiei pentru primele 4 respiraţii poate atinge dar nu şi depăşi 30 cm. H_2O.

Ulterior în timp, dacă este vorba de o asfixie medie nou-născutul se recolorează şi îşi cîştigă o respiraţie autonomă. In acest moment vom opri reanimarea, continuînd supravegherea lui.

In caz de ventilaţie prelungită, pentru a evalua eficacitatea, va trebui să obţinem analizele gazometrice.

In funcţie de rezultate vom adapta FiO_2 şi frecvenţa respiratorie.

Pa O_2 crescută creşte riscul retinopatiei la prematur. O hipocarbie francă, împiedică reluarea unei respiraţii autonome. Presiunea crescută a insuflaţiei poate crea un emfizem interstiţial şi un pneumotorax.

In cursul ventilaţiei prin intubaţie traheală este esenţial

să asigurăm, prin ascultaţie o ventilaţie simetrică a celor 2 cîmpuri pulmonare şi să o corectăm prin retragerea tubului în caz de asimetrie.

Dacă nou-născutul este roziu, frecvenţa cardiacă este stabilă, trebuie să facem pauze de ventilaţie de 15 - 2o secunde, (în total 3 minute) pentru a putea observa dacă nu s-a instalat o respiraţie autonomă.

c) Masajul cardiac extern : această măsură este necesară ori de cîte ori survine o bradicardie sub 8o bătăi/minut în ciuda ventilaţiei corect controlate.

La acest ritm cardiac, condiţiile hemodinamice compatibile cu o oxigenare tisulară suficientă, nu sînt satisfăcute.

Unul din reanimatori va plasa extremităţile digitale ale ambelor mîini la nivelul spatelui noului născut şi policele la nivelul jonctiunii sternului cu coasta a treia precum şi la nivelul jonctiunii sale inferioare.

Se va realiza o presiune energică, în ritm de 3 pentru fiecare insuflaţie. Este necesară o perfectă coordonare a reanimatorilor. Eficacitatea acestei manevre poate fi controlată prin palparea pulsului, măsurarea TA şi monitorizare pe cardioscop.

4. Corecţia acidozei

De mult timp corecţia imediată a acidozei prin bicarbonaţi sau alte substanţe tampon (THAM) a fost descrisă ca imperativă. Aceste substanţe tampon sînt în general administrate prin vasele cordonului ombilical (arteră sau venă). Experienţa actuală indică că acest tratament poate fi abordat doar în situaţii bine definite. Aceste substanţe tampon nu trebuie administrate decît dacă nou-născutul este corect intubat şi ventilat în timp ce acidoza severă persistă (pH sub 7,2o) în ciuda unei Pco_2 joase (sub 3o mmHg sau 4 K Pa) (Tooby şi colab.) S-a demonstrat clar că aceste tampoane administrate fără control sau fără a fi necesar antrenează variaţii bruşte de osmolaritate şi a Pco_2, putînd influenţa debitul cerebral lipsit de autoreglare la marii prematuri şi la nou-născuţii asfixiaţi. Aceste schimbări bruşte joacă rol important în geneza leziunilor cerebrale ischemico-hemoragice (Lou şi colab.).

In caz de necesitate absolută, vom injecta prin cateter ombilical, aplicat în condiţii de strictă asepsie, 1 - 2 mmol/kg de bicarbonat o,5 molar, diluat în părţi egale în soluţie glucozată 5 %. Injectarea se va face cu un ritm de o,5 mmol/min.

Controlul strict al TA, prin metoda sîngerîndă sau prin

Doppler, permite (jugularea) stăpînirea ocăderilor importante prin corecţie cu plasmă sau înlouitor (PPL).

Dacă TA medie este mai mică de 30 mmHg va fi necesară o perfuzie lentă cu plasmă 10 ml/kg.

Reanimarea în funcţie de scorul Apgar

1. Nou-născutul viguros, Apgar între 7 şi 10 :

Este necesar să prevenim pierderile de temperatură şi să plasăm copilul lîngă o sursă radiantă pe perioada observaţiei (examinării).

Aspiraţia de rutină, nu este necesară şi nu trebuie efectuată decît după 5 - 10 minute, dacă scorul Apgar indică o bună stabilizare.

In acest caz noul născut va fi redat mamei sale pentru a fi pus la sîn.

Hipermedicaţia, inutilă la naştere în aceste conditii, poate perturba grav stabilirea unei bune relaţii mamă - copil.

In ciuda unui Apgar bun, prematurii sub 34 săptămîni trebuie tinuţi sub observaţie într-o secţie de neonatologie specială pentru supravegherea (semnelor) funcţiilor vitale.

Acest lucru este valabil şi pentru copii cu un important retard în creşterea intra-uterină (G < percentil 10) şi pentru nou-născuţii macrosomi rezultaţi dintr-o sarcină complicată cu un diabet rău controlat. Pentru aceste 2 din urmă grupe, riscul hipoglicemiei este important şi trebuie prevenit prin măsuri preventive adecvate.

2. Apgar cuprins între 6 - 4

Nou născutul nu respiră spontan dar frecvenţa cardiacă peste 100 bătăi/minut. Ne aflăm în faţa unei veritabile apneei primare ce poate reacţiona la stimuli periferici.

Uscarea nou-născutului, stimularea plantară sau lombară, aspiraţia delicată a narinelor şi faringelui declanşează ulterior o respiraţie spontană şi normalizarea Apgarului.

In caz de neameliorare, cîteva insuflaţii sub mască cu un amestec îmbogăţit în O_2 (Fi O_2 = 0,50) pot fi aplicate.

Eficacitatea acestei manevre trebuie estimată prin mişcările toracice, ascultaţia pulmonară şi recolorarea normală a nou-născutului.

Răspunsul la acest tip de ventilaţie trebuie să survină în minutul următor aplicării ei.

In putinele cazuri soldate cu eşec, trebuie să recurgem la

intubaţie traheală.

In unele situaţii cauza este anestezia maternă prin substanţe morfinice administrate în ora precedînd naşterea, folosindu-se azi un antagonist al morfinei, Nalaxone, administrat în doză de 0,01 mg i.m./i.v.

Administrarea acestui medicament nu se poate face decît sub controlul ventilaţiei. Folosirea analepticelor este total contraindicată, deoarece măresc nevoia de O_2 a creierului.

3. <u>Apgar 3 - 0 (0,2 - 0,5 % din naşteri)</u>

Probabilitatea ca nou născutul să fie în apnee terminală, creşte. Există o bradicardie sub 80 bătăi/minut. Respiraţia este absentă, paloarea difuză dovedind o hipoxie severă de ordin central. TA este prăbuşită. Măsurile descrise la punctul precedent trebuie aplicate rapid.

Dacă nu s-a obţinut un răspuns imediat trebuie să ne decidem urgent pentru intubaţie endotraheală prin tub cu diametrul adaptat (2,5 mm pentru G sub 1000 g., 3 mm pentru G : 1000 - 1500 g., 3,5 mm pentru G peste 1500 g.). Dacă în ciuda unei ventilaţii adecvate, cu un Fi O_2, cuprins între 0,8 şi 1, bradicardia persistă sau se agravează, trebuie întreprins imediat masajul cardiac. Trebuie rapid corectată acidoza şi starea de şoc cardio - vascular printr-o cale centrală.

Reanimarea activă se aplică indiferent de gradul de prematuritate sau alte probleme de adaptare la viaţa extrauterină. Măsurile incomplete de reanimare pot lăsa sechele neurologice grave. La prematuri se aplică urmărire echo şi ECG.

Eşecul reanimării se caracterizează prin persistenţa sau apariţia asistoliei ireversibile.

Nerelurarea activităţii cardio - respiratorii după 20 minute de reanimare corect condusă, necesită abandonarea urmăririi.

Această decizie trebuie să se bazeze pe fapte evidente (obiective) avînd un consens clar al întregii echipe.

DETRESA RESPIRATORIE LA NOU NASCUT

Dificultatea în respiraţie (detresa respiratorie) se defineşte fiziopatologic ca o incapacitate a aparatului respirator de a susţine asigurarea cu oxigen în ţesuturile periferice şi de a elimina bioxidul de carbon, la nou născutul la care primul inspir s-a instalat, fie în condiţii normale, fie a fost resuscitat.

Noţiunea de detresă respiratorie cuprinde dificultăţile respiratorii ale nou născutului, care pot avea deci cauze foarte variate. Diagnosticul etiologic fiind dificil, Reynolds a propus noţiunea de sindrom de detresă respiratorie - gruparea simptomelor clinice şi biologice date de insuficienţa respiratorie - etiologia urmînd a fi precizată ulterior.

Recunoaşterea detresei respiratorii şi aplicarea imediată a măsurilor de corecţie a gazelor respiratorii reprezintă o urgenţă majoră.

Aprecierea detresei în funcţie de scorul Silverman:

	0	1	2
Balans toraco-abdominal în inspir	absent	torace imobil abdomen bombat	respiraţie paradoxală
Tiraj	absent	intercostal	intercostal şi substernal
Infundare xifoidiană	absent	moderat	intens
Bătăile aripilor nasului	absent	moderat	intens
Geamăt expirator (grunting)	absent	perceptibil cu stetoscopul	intens

Valoarea 10 a punctajului reprezintă starea cea mai gravă de detresă respiratorie.

Clinic, nou născutul cu detresă respiratorie prezintă: tahipnee sau bradipnee (mai rar), geamăt expirator, retracţie sternală şi intercostală, bătăile aripilor nazale, balans toraco-abdominal în inspir.

Bradipneea poate semnifica:

- epuizarea (asociază respiraţie de tip agonic: ritm neregulat, deschiderea gurii, coborîrea mentonului).
- obstrucţie traheo-bronşică înaltă
- leziune nervoasă centrală

Accelerarea ritmului respirator este situaţia constantă din detresa respiratorie, mai mult de 60 respiraţii pe minut (uneori pînă la tahipnee rapidă, superficială, 120 - 140 respiraţii/minut). In cadrul detreşei poate surveni apneea cu oprirea respiraţiei mai mult de 20 secunde, însoţită de cianoză.

Cianoza poate fi localizată sau generalizată, discretă sau intensă, sensibilă sau rezistentă la administrarea de oxigen.

Examinarea clinică completă este obligatorie, fără însă a obosi sugarul sau a împiedica oxigenarea. Orice semn postnatal de detresă respiratorie necesită o radiografie de torace.

Examinarea fizică şi radiologică duce la încadrarea bolii în una din următoarele trei categorii:

1. Plămîn hipoexpansionat, redus de volum, asociat cu ascultaţie pulmonară simetric săracă şi trăsături clinice tipice de detresă: boala membranelor hialine.

2. Expansiune pulmonară crescută sau normală, cu sau fără hiluri infiltrate sau uşoară mărire de volum a cordului asociată cu infiltrat difuz pe traseul vaselor limfatice sau venoase ale plămînului (de la hil spre periferie); posibil arii periferice pulmonare clare sau zone infiltrate cu sau fără atelectazii. La aceste modificări se pot asocia raluri, uneori wheezing. Diagnosticul poate fi: pneumonie bacteriană congenitală, sindrom de plămîn umed, tahipneea tranzitorie a nou născutului, aspiraţia de lichid amniotic sau meconiu.

3. Expansiune pulmonară normală asociată cu arii pulmonare relativ clare şi hipoxemie marcată. In cadrul acestui aspect diagnosticul poate fi: sindrom de persistenţă a circulaţiei fetale, oricare malformaţie congenitală de cord cu flux sanghin pulmonar inadecvat, plămîn de şoc produs de un episod hipoxic sever sau hipotensiune severă (de obicei aspectul este de "plămîn umed").

Etiologia detresei respiratorii.

1. Cauze pulmonare nonmalformative:

- boala membranelor hialine
- detresa respiratorie tranzitorie
- inhalaţia de lichid amniotic
- infecţii pulmonare
- epanşamente gazoase intratoracice
- edem pulmonar noncardiac
- hemoragii pulmonare, infarct pulmonar (trombo-embolii)

- hipoxii refractare
- chilotorax
- sindrom Mikity-Wilson

2. Cauze malformative:

a. Malformaţii nonrespiratorii:

- hernie diafragmatică
- atrezie de esofag
- distrofie toracică asfixiantă

b. Malformaţii de căi respiratorii superioare:

- sindrom Pierre Robin
- atrezie de choane
- anomalii laringiene (laringomalacie)
- anomalii traheale

c. Malformaţii bronho-pulmonare:

- emfizem lobar gigant
- agenezie şi hipoplazie pulmonară
- chist bronhogenic
- sechestraţii pulmonare
- limfangiectazii pulmonare congenitale
- sindrom de imotilitate ciliară
- ectazia congenitală a bronhiilor
- fibroza pulmonară interstiţială a prematurului
- atelectazia congenitală
- emfizem pulmonar congenital familial (deficit de alfa-1-antitripsină)

3. Cardiopatii:

a. Hipoxie refractară:

- transpoziţia necorijată de vase mari
- obstacole pe căile respiratorii (tetralogie Fallot cu ramuri scurte ale arterei pulmonare; atrezia pulmonară; stenoza pulmonară cu sept interventricular intact)
- atrezie tricuspidiană
- anomalie Ebstein

b. Insuficienţa cardiacă:

- hipoplazie de cord sting
- coarctaţie de aortă
- tahicardie supraventriculară
- fistulă arterio-venoasă cerebrală (vena lui Galien)
- retur venos pulmonar anormal
- canal atrio-ventricular
- trunchi arterial comun

Scanned with OKEN Scanner

- ventricul unic
- pericardită purulentă

4. Maladii neurologice sau musculare:

a. Afecţiuni neuro-musculare:

- maladia Werdnig-Hoffman
- maladia Steinert
- miopatii

b. Afecţiuni medulare sau radiculare:

- paralizia traumatică a nervului frenic

c. Leziuni cerebrale:

- suferinţa fetală anoxică
- asfixia la naştere
- hemoragia intracraniană
- sedative administrate mamei în timpul naşterii
- sindrom Ondine
- apneea idiopatică a prematurului

5. Maladii metabolice:

a. Cetoza fără acidoză: leucinoza

b. Acido-cetoza: acidemia metil-malonică, propionică, izovalerică, betametilorotonil-glicinurie, aciduria glutarică.

c. Fără acido-cetoză:

- hiperamoniemii congenitale
- hiperglicemie fără cetoză

d. Hipoglicemii

e. Hiper şi hipotermii

Detresa respiratorie tranzitorie (DRT)

Sinonime: tahipnee tranzitorie a nou născutului; sindrom de detresă respiratorie de tip II; detresa respiratorie prin întîrzierea resorbţiei lichidului pulmonar.

Este cea mai frecventă formă de detresă respiratorie (1,25% din naşteri), afectînd în special băieţii.

Etiopatogenie. La foetus alveolele şi viitoarele conducte aeriene nu sînt colabate, conţin lichid pulmonar secretat continuu de celulele pulmonare. Acest lichid participă la producerea lichidului amniotic.

La naştere o parte din lichidul pulmonar este eliminat prin faringe în timpul compresiunii toracice (trecerea prin canalul

genital) şi o parte rezorbit rapid prin capilarele pulmonare, dar mai ales prin limfatice, după o scurtă trecere prin interstiţiu. Dispariţia lichidului pulmonar fetal permite respiraţia.

Hipoxia şi acidoza din timpul travaliului pot determina întîrzierea rezorbţiei lichidului pulmonar fetal. Cezariana (mai ales iterativă) prin compresiunea toracică deficitară, asociată cu un nivel redus al catecolaminelor circulante, favorizează persistenţa a pînă la 30% din lichidul pulmonar. Eventuala anoxie intrauterină (suferinţă fetală) este susceptibilă de a produce leziuni capilare şi de a favoriza inhalaţii de lichid amniotic (modifică echilibrul osmotic normal al barierei alveolare). Persistenţa prelungită a lichidului în alveole, distensia spaţiilor interstiţiale perialveolare şi unele perturbări ale proprietăţilor tensioactive ale surfactantului produc dificultăţi ale respiraţiei (detresă respiratorie) în primele 24 ore.

Boala apare la orice termen de naştere şi la orice greutate a nou născutului, dar frecvenţa maximă se înregistrează la nou născutul aparent normal, > 37 săptămîni şi > 2.000 gr.

Boala este încă neexplicată; factorii favorizanţi implicaţi sînt: diabetul matern, cezariana (mai ales iterativă), macrosomia, travaliul prelungit, suferinţa fetală, prezentaţia pelvină.

Forme clinice.

1. Tahipnea tranzitorie a nou născutului debutează din sala de naştere sau cîteva ore după, cu aspect de respiraţie superficială şi rapidă de aproximativ 80 respiraţii/minut (uneori >100 respiraţii/minut), fără alte semne de suferinţă respiratorie. Noul născut este de obicei la termen, rezultat dintr-o naştere aparent normală.

2. Forma clinică cu detresă respiratorie se înregistrează asociată cu factorii de risc menţionaţi şi la debut este greu de diferenţiat de debutul bolii membranelor hialine. Detresa respiratorie se explică prin tahipnee, distensie toracică, tiraj, bătăile aripilor nasului, geamăt, cianoză (sensibilă la oxigen), uneori prezenţa unor raluri fine pulmonare.

In ambele forme clinice examenul radiologic (radiografia toracică de faţă) exprimă excesul de lichid în plămîn prin:

- scăderea omogenă a transparenţei parenchimului pulmonar, difuză sau localisată la unii lobi.
- opacităţi liniare sau areiforme ale spaţiilor interstiţiale perivascular, orientate de la periferie către hil.

- linii Kerley B (uneori): striuri fine orizontale predominînd la baze, orientate către pleură.

- linii scizurale (uneori).

- alte anomalii posibile: zone de hiperclaritate localizate frecvent periferic; opacităţi nodulare în special perihilar şi la baze; distensie toracică (imagine de profil); moderată cardiomegalie.

Diagnosticul diferenţial este necesar mai ales în cazurile cu discordanţe radio-clinice:

1. Imagini radiologice normale la nou născut. In momentul naşterii plămînii sînt radioopaci, golirea imediată de lichid produce radiotransparenţă cu persistenţa unei uşoare accentuări a tramei bronhovasculare sau o imagine de scizură bine vizibilă. Totuşi, 6% din cazuri pot prezenta în primele zile de viaţă creşterea densităţii tramei bronhovasculare, opacităţi reticulo-nodulare sau floconoase, opacităţi în plaje mai mult sau mai puţin întinse, interesînd total sau parţial un lob, adesea un plămîn în totalitate; imaginile pot fi comparabile cu cele din cursul detresei tranzitorii respiratorii a nou născutului. Iniţial s-a considerat un defect de expansiune pulmonară sau "atelectazie", actualmente însă se consideră că imaginile menţionate traduc prezenţa lichidului pulmonar care, la unii nou născuţi nu se resoarbe rapid (fără să fie patologică).

2. Boala membranelor hialine de gravitate moderată este greu de înlăturat la debut. Apare de obicei la prematuri, suferinţa respiratorie este mai gravă, nevoia de oxigen mai importantă şi mai prelungită; evoluţia este diferită, avînd o perioadă iniţială de agravare, urmată de persistenţa stării grave timp de 3-4 zile, după care survine ameliorarea, adesea rapidă. Există forme intermediare dificil de departajat de sindromul de rezorbţie întîrziată a lichidului pulmonar foetal.

3. Infecţia pulmonară este greu de eliminat, dar se va ţine seama de starea generală gravă, necesităţile crescute de oxigen, prezenţa unui context infecţios la mamă, sau anchetă etiologică pozitivă.

4. Limfangiectazia pulmonară congenitală este excepţional de rară, imaginile radiologice sînt asemănătoare, diferenţierea fiind de ordin evolutiv deoarece limfangiectazia este mortală.

5. Cardiopatiile congenitale. Cardiomegalia din detresa respiratorie tranzitorie este moderată şi regresează în scurt timp, lipseşte suflul, EKG este normală.

Scanned with OKEN Scanner

6. Aspiraţia meconială se diferenţiază prin elementele de anamneză şi aspectul radiologic particular.

7. Aspiraţia de lichid amniotic clar se diferenţiază foarte greu, mai mult teoretic.

Evoluţie. Complicaţii.

Detresa respiratorie tranzitorie are evoluţie rapid favorabilă în primele 24-36 ore şi nu se însoţeşte de modificări ale pH-ului sau ale pCO_2-ului.

Tahipneea este ultima care dispare, ritmul normal (50-60 respiraţii/minut) se instalează în 2-3 zile. Indicele cardio-toracic se normalizează ($\leqslant 0{,}56$) mai rapid decît modificările clinice şi decît celelalte modificări radiologice, care dispar într-un interval de timp comparabil cu cel al tahipneei.

Vindecarea este totală, fără sechele clinice şi radiologice. Complicaţiile posibile sînt pneumomediastinul sau pneumotoraxul, ambele tratabile.

Tratamentul constă în administrarea de oxigen, confort termic şi administrarea de glucoză 10%. Formele grave necesită oxigenoterapie mai îndelungată, uneori ajungîndu-se la intubaţie şi ventilaţie asistată.

Măsuri generale în detresa respiratorie. Oricare ar fi etiologia detresei respiratorii, se vor face manevre simple, rapide şi atraumatice pentru salvarea vieţii:

- dezobstruarea căilor respiratorii, verificarea permeabilităţii lor, introducerea unei sonde în stomac şi evacuarea conţinutului.
- aport de oxigen cu cea mai perfectă tehnică de care se dispune.
- urmărirea temperaturii rectale şi încălzirea blîndă dar susţinută, pentru a păstra temperatura corpului la 36-37° C.
- inspecţia rapidă şi ascultaţia cardio-pulmonară.
- instalarea unei perfuzii.
- efectuarea rapidă a unui bilanţ hemodinamic.
- efectuarea bilanţului biologic, care poate evidenţia:
  = hipoxemie (măsurătorile corecte se fac prin cateter aortic). La $PaO_2 \leqslant 50$ mm Hg se dezvoltă acidoza.
  = acidoza: la $pH \leqslant 7{,}2$ creşte rezistenţa vasculară pulmonară şi agravează şuntul dreapta-stînga.

= hipoglicemia poate fi cauză de IRA, dar şi consecinţa acesteia.

= tulburări de hemostază.

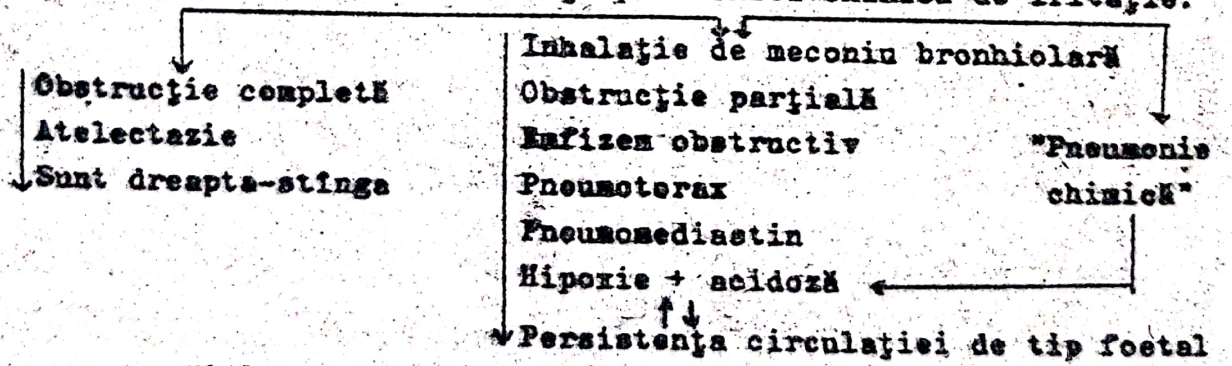
Detresa respiratorie prin aspiraţie amniotică.

La fetuşii normali glota rămîne închisă la nivelul cartilajelor aritenoide, deschizîndu-se numai intermitent, pentru a elimina lichidul pulmonar foetal (20-30 ml/oră). Presiunea crescută a lichidului pulmonar foetal (10-15 cm H_2O) împiedică pătrunderea lichidului amniotic (LA).

Asfixia foetală (sindromul Prod'hom) produce relaxarea sfincterului laringian, apariţia mişcărilor de gasping, emisiunea de meconiu în lichidul amniotic. Aceste condiţii facilitează apariţia sindromului de aspiraţie meconială.

Pasajul meconiului în LA se poate produce fie prin defracţie "fiziologică", fie prin stimulare vagală după compresiune în cordonul ombilical, fie prin relaxarea sfincterului anal în cadrul unei suferinţe foetale (produce ischemie foetală). Simpla prezenţă a meconiului în LA nu este suficientă pentru a produce sindromul de aspiraţie meconială (SAM), boala apărînd la numai 10% din cazuri. Pe de altă parte, prezenţa mişcărilor de gasping intrauterine, secundare hipoxiei, nu explică prezenţa meconiului în periferia pulmonului. Meconiul aspirat migrează cu ocazia primei respiraţii dacă nu se practică degajarea precoce şi insistentă a căilor respiratorii.

Pătrunderea meconiului în căile respiratorii joase poate produce obstrucţie totală (atelectazie), obstrucţie parţială (hiperinflaţie prin efect de valvă) şi pneumonită chimică de iritaţie.



Fiziopatologie.

Sindromul de aspiraţie meconială nu poate fi explicat numai prin asfixie. Experimental şi clinic s-a demonstrat că asfixia intrauterină (anoxia) produce creşterea lactaţilor sanghini, edem, urmat

de necroză cerebrală, creşterea rezistenţelor alveolare pulmonare şi apariţia mişcărilor respiratorii active, leziuni renale, hepatice, miocardice. Apariţia anoxiei în timpul travaliului produce scăderea pH-ului, mişcări respiratorii active, bradicardie.

Nou născutul care a avut anoxie prezintă: acidoză mixtă, suferinţă cerebrală neo-natală, detresă respiratorie cu hipoxemie, oligurie şi azotemie, icter şi tulburări de coagulare, necroză miocardică.

Anatomie patologică.

Plămînii sînt de consistenţă fermă, puţin aeraţi, de culoare roşu închis. Traheea lasă uneori să se scurgă lichidul meconial sau un lichid mucos. Suprafaţa de secţiune a plămînului este verzuie; normal, această suprafaţă la nou născutul decedat înainte de 48 ore de viaţă, lasă să se scurgă un lichid seros. La examenul macroscopic este dificil de a face diagnosticul diferenţial cu hemoragia intrapulmonară, pneumonia neo-natală şi aspiraţia amniotică infectată.

Examenul microscopic evidenţiază zone de emfizem şi atelectazie: majoritatea alveolelor sînt destinse şi conţin în lumen un exudat format din scuame cornoase, celule epiteliale, resturi amniotice. In prezenţa meconiului conţinutul alveolar este mai bogat şi de culoare brun închis.

Dacă LA este infectat, examenul microscopic evidenţiază resturi amniotice, elemnte inflamatorii intraalveolare şi bronşiolare: leziunea este difuză, dar pereţii alveolari şi bronşici sînt indemni. Pneumonia congenitală se diferenţiază prin prezenţa unui depozit de material fibros foarte eozinofil pe pereţii alveolari, dînd un aspect pseudomembranos; capilarele alveolare sînt dilatate şi uneori există leziuni arteriolare.

Tablou clinic.

Sindromul de detresă respiratorie prin aspiraţie amniotică este mai frecvent la nou născutul la termen sau post-matur şi poate fi anticipat în prezenţa unui travaliu cu insuficienţă placentară (vîrsta gestaţională peste 42 săptămîni), prezenţa modificărilor ritm cardiac foetal şi existenţa meconiului în LA.

Nou născutul prezintă de obicei semne de hipoxie [illegible] intrauterină, tegumente impregnate cu meconiu, hipotonie, precum şi dificultăţi în instalarea primei respiraţii. Scorul Apgar este inferior valorii de 7 la 1 minut şi la 5 minute.

Semnele detresei respiratorii se instalează [illegible]

(100 respiraţii/minut sau mai mult), tiraj (mai pronunţat decît în boala membranelor hialine), cianoză (ameliorată de oxigen), diametrul antero-posterior al toracelui mărit (prin emfizem) şi dependenţă de oxigen.

Ascultaţia pulmonară evidenţiază raluri bronşice pe ambele arii pulmonare.

Dacă a existat asfixie intrauterină, semnele pulmonare menţionate se asociază cu semne neurologice (tremurături, hipotonie axială sau chiar convulsii), cardiomegalie, persistenţa circulaţiei de tip foetal.

Radiografia pulmonară evidenţiază opacităţi bilaterale de tip inflamator sau macronodular alternînd cu zone de emfizem, creşterea diametrului antero-posterior toracic şi pneumomediastin vizibil pe poziţia de profil. S-au descris mai multe imagini de emfizem localizat alături de atelectazii sau de imagini de pseudochist lobar, evocînd un pneumatocel. Examenul radiologic mai poate evidenţia cardio şi hepatomegalie, care traduc asfixia intrauterină.

Evoluţia radiologică se face spre vindecare, pînă la dispariţia mai mult sau mai puţin rapidă a imaginilor, în funcţie de starea lichidului inhalat (lichid conţinînd meconiu sau lichid amniotic infectat).

Evoluţie şi prognostic.

Boala poate evolua favorabil în 3-4 zile sau, în condiţiile unei aspiraţii masive de meconiu evoluţia este gravă cu mortalitate 30%. In inhalaţia de lichid amniotic fără prezenţa meconiului şi în absenţa unei acidoze metabolice la naştere, evoluţia este simplă şi rapidă (diagnostic diferenţial cu sindromul de rezorbţie întîrziată a lichidului pulmonar). Dimpotrivă, existenţa unei suferinţe foetale care a fost la originea emisiei precoce de meconiu, întunecă prognosticul. Prognosticul este agravat şi de prezentaţia pelvină. In acest caz nou născutul prezintă o tahipnee durabilă, acidoză metabolică gravă, complicaţii de tipul pneumotoraxului, evoluînd uneori spre displazie bronhopulmonară.

Tratamentul. Trebuie început imediat după naştere şi constă în principal într-o aspiraţie minuţioasă a meconiului din cavum şi trahee (vizualizată cu laringoscopul), înaintea oricărei tentative de ventilaţie.

Lavajul bronşic, efectuat în scopul înlăturării unei canti-

tăţi cît mai mari de meconiu, nu este indicat. In schimb, după reluarea respiraţiei, aspirarea meconiului din stomac este obligatorie. Folosirea ventilaţiei asistate este indicată în formele severe, cu toate că posibila aeraţie inegală a plămînului predispune la apariţia pneumotoraxului şi a pneumomediastinului. Aceste accidente se întîlnesc la 10% din cazuri şi se însoţesc de deteriorarea bruscă a stării generale a nou născutului.

In toate cazurile de aspiraţie amniotică este indicată efectuarea de hemoculturi şi instituirea precoce a tratamentului cu antibiotice (penicilină şi kanamicină). Această atitudine este justificată de faptul că frecvent eliminarea de meconiu este determinată de infecţie, meconiul fiind un bun mediu de cultură pentru E.coli. Examenul anatomo-patologic pune frecvent în evidenţă leziuni de bronhopneumonie. Administrarea de cortizon s-a dovedit ineficientă, rezorbţia spontană a meconiului producîndu-se relativ rapid (în 48 ore).

Boala membranelor hialine (BMH).

Sinonime: detresă respiratorie idiopatică (DRI); detresă respiratorie tip I.

DRI reprezintă principala problemă respiratorie la nou născut. Această maladie pulmonară acută care se dezvoltă aproape exclusiv la prematuri, se caracterizează prin atelectazie difuză. Rămîne cauza cea mai importantă de morbiditate la născuţii sub 2.500 gr. (10-16%); frecvenţa creşte invers proporţional cu vîrsta gestaţională (20% la 33-34 săptămîni, 40% la 30-32 săptămîni). Mortalitatea este crescută cu toate progresele terapeutice înregistrate. Măsurile de prevenţie influenţează cifrele menţionate.

Epidemiologie.

Frecvenţa este dificil de apreciat deoarece manifestările radio-clinice pot include în BMH şi alte afecţiuni pulmonare ale prematurului, cum este plămînul umed.

Patogenie.

1. Insuficienţa de surfactant.

Se consideră actualmente că afecţiunea este dată de o anomalie cantitativă şi/sau calitativă în producerea surfactantului la naştere, legată de o imaturitate pulmonară şi/sau de o suferinţă foetală.

Producerea de surfactant este foarte precoce dar redusă, înmagazinată sub formă de incluzii lamelare. Secreţia debutează în căile aeriene inferioare la 23 săptămîni de gestaţie şi atinge maxi-

mum la 35 săptămîni. In acest moment, enzima responsabilă de saturaţia finală a lecitinei, este activată de cortizonul foetal.

Inainte de 35 săptămîni de gestaţie producerea şi secreţia unei lecitine disaturate şi mature este redusă, corelată cu maturitatea. Toate suferinţele foetale, toate stările de stress, pot inhiba producerea acestei lecitine disaturate numită dipalmitoil-fosfatidil colină (DPPC). Producerea se opreşte la stadiul de fosfatidil colină (PC), puţin saturată şi cu calităţi tensioactive mediocre.

Această dublă condiţie (imaturitate pulmonară şi existenţa unei suferinţe foetale) explică procentajul relativ redus de prematuri afectaţi, ca şi raritatea bolii la nou născutul la termen.

Incapacitatea pulmonară de a sintetiza cantităţi sufficiente de surfactant poate explica întîrzîierea,uneori, pînă la cîteva ore a debutului BMH, după secreţia imediată a conţinutului incluziilor şi supraconsumul de surfactant.

2. Sunt dreapta-stînga:

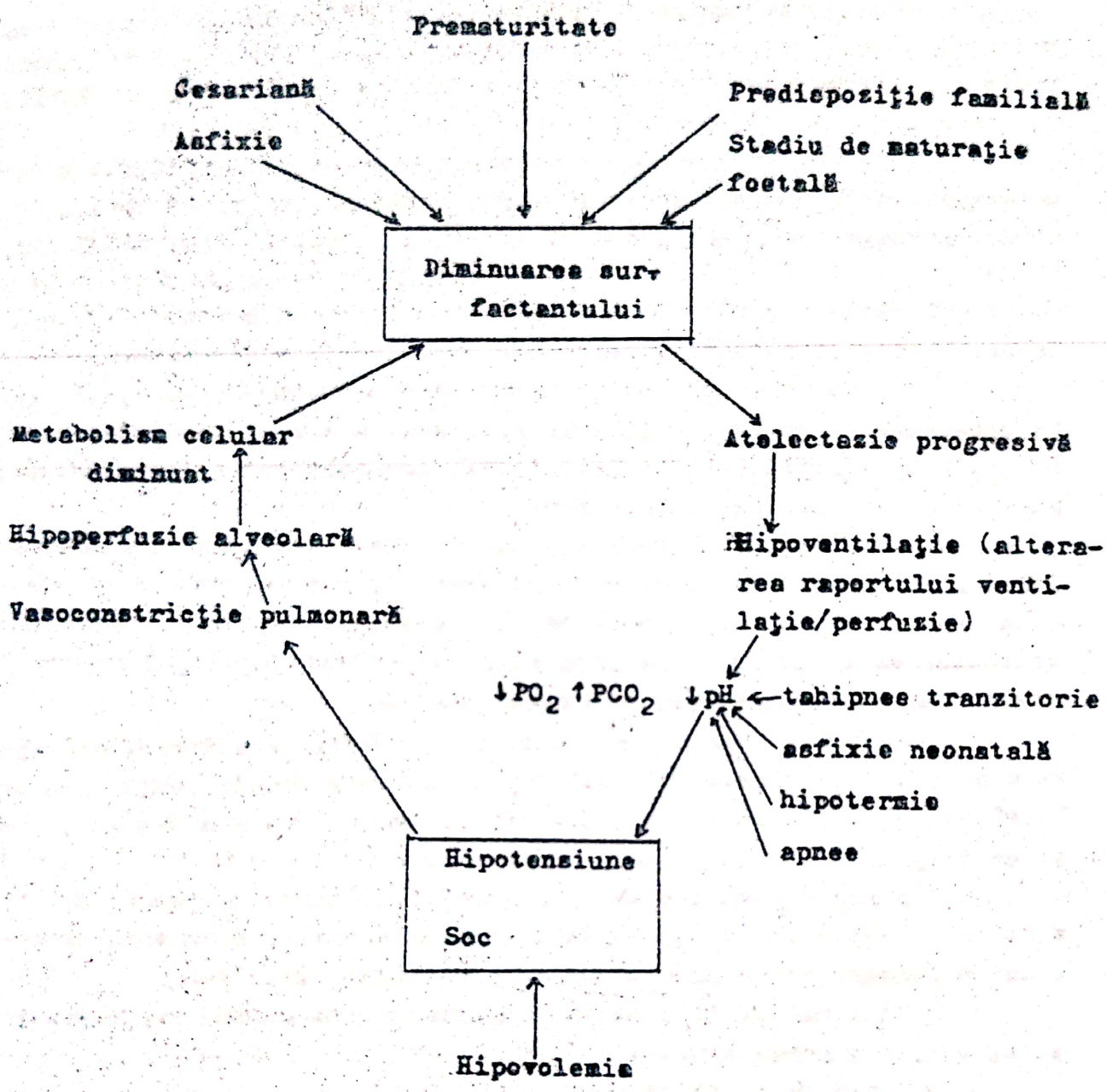
- Insuficienţa de surfactant produce colaps alveolar cu atelectazie. Alveolele colabate rămîn perfuzate: se realizează un şunt dreapta-stînga intrapulmonar şi deci hipoxemie. S-a demonstrat însă şi existenţa de alveole ventilate, non-perfuzate.

- Diminuarea perfuziei pulmonare în raport cu ventilaţia ar fi datorată unei vasoconstricţii alveolare pulmonare. Hipertensiunea pulmonară astfel creată antrenează şunt dreapta-stînga extrapulmonar, veritabilă întoarcere la circulaţia de tip foetal.

- Rolul hipoxiei alveolare, al acidozei metabolice şi al eliberării de prostaglandine F_2 alfa, este esenţial în instalarea vasoconstricţiei. Astfel se închide un cerc vicios.

Anatomie patologică.

Leziunea de bază este colapsul alveolar: pulmoni puţin aeraţi, denşi, cu zone de atelectazie, edem ineratiţial, necroză epitelială şi depozite hialine eozinofile la nivelul canalelor alveolare.



Cercul vicios al bolii membranelor hialine

(Farrel P.M.)

Manifestări clinice.

Boala membranelor hialine realizează un tablou tipic de insuficienţă respiratorie acută a prematurului. Diagnosticul etiologic poate fi orientat de vîrsta gestaţională şi un oarecare număr de semne clinice.

Precocitatea semnelor respiratorii este remarcabilă; dacă prematurul este urmărit de la început, continuu, pot fi surprinse încă din primele minute de viaţă, fără interval liber. Inainte de a se sfîrşi prima oră de viaţă, tahipneea atinge 60 respiraţii/minut şi se agravează pînă la a 3-a oră de viaţă, semnele de luptă şi cianozarea în aerul ambiant nefiind întotdeauna prezente în acest interval.

Grunting-ul expirator (geamăt) audibil de la distanţă, este produs de un expir cu glota închisă pentru a menţine o presiune pozitivă la sfîrşitul expirului. Astfel se limitează colapsul alveolar şi se ameliorează oxigenarea.

Complianţa pulmonară redusă explică gravitatea semnelor de luptă respiratorie (scor Silverman): retracţie intercostală şi sternală, balans toraco-abdominal, bătăi ale aripilor nasului. Murmurul vezicular este diminuat, greu perceptibil, adesea asociind raluri crepitante generate de deplisarea alveolară.

Evoluţia stereotipă a simptomelor este caracteristică: agravare progresivă a semnelor respiratorii şi oxigenodependenţă timp de 36-48 ore, urmată adesea de o ameliorare bruscă între a 3-a şi a 6-a zi de viaţă.

Această evoluţie poate fi întîlnită şi la prematuri mai mici de 32 săptămîni de gestaţie cu excepţia situaţiei create de leziuni pulmonare secundare induse de ventilaţia agresivă.

Alte manifestări clinice posibile sînt comune cu cele ale altor boli ale prematurului.

Semne radiologice.

Radiografiile de faţă şi profil elimină de la început cauzele chirurgicale. In boala membranelor hialine există o triadă caracteristică colapsului alveolar:

- opacităţi difuze bilaterale şi simetrice pe ambele cîmpuri pulmonare sub formă microgranitată (sticlă mată). In formele foarte severe aceste opacităţi pot conflua pînă la realizarea unei hepatizaţii totale a pulmonului (opacitate difuză, totală).

- bronhograma aeriană care are valoare diagnostică dacă in-

teresează bronhiile periferice.

- retracţie pulmonară asociind retracţie intercostală şi a hemidiafragmului drept pînă la coasta a 8-a; pe cliseul de profil apare aspectul de dom înalt situat pe cupola diafragmatică.

Aceste imagini tipice nu sînt întotdeauna evidente pe cliseele efectuate precoce în primele 6 ore de viaţă. În acest interval, totuşi, imaginea radiologică nu este niciodată normală (pot apare semne de pulmon umed. Colapsul alveolar progresiv explică aspectul microgranitat de pe cliseele ulterioare.

Asimetria lezionilor este posibilă dar rară, acest aspect evocînd de obicei diagnosticul de infecţie pulmonară.

Semne biologice.

Se vor determina: glicemia, calcemia, azotemia, bilirubinemia. Măsurarea transcutanată a PO_2 şi PCO_2 va ţine seama că în primele 24-48 ore pot interveni erori produse de edemul subcutanat şi de hipotensiunea arterială. In această situaţie sînt necesare măsurători din sîngele arterial prelevat prin cateter ombilical sau din sîngele capilar periferic. Aceste măsurători pot evidenţia:

- hipoxemia (ghidează oxigenarea)
- hipercapnie, care se instalează mai rapid la prematuri, indicînd respiraţia asistată.
- acidoză metabolică, ce trebuie tratată de urgenţă.

Evoluţia stereotipă a hipoxemiei şi oxigenodependenţa sînt argumente ferme pentru diagnostic. Se va ţine seama de toţi factorii agravanţi (hipoxia brutală, hipotermia, infecţia etc.) care prelungesc starea gravă şi dezechilibrul metabolic.

In unele laboratoare este posibil diagnosticul biologic prin măsurarea raportului lecitină/sfingomielină (L/S) în secreţiile faringiene şi traheale ale nou născutului. Un raport L/S mai mare de 2 trebuie să ducă la reconsiderarea diagnosticului. Dozarea trebuie efectuată repetat deoarece este posibil şi un supraconsum şi de asemenea este necesară dozarea în paralel a fosfatidilglicerolului, martor al maturităţii surfactantului.

Diagnostic diferenţial.

Trebuie eliminate toate cauzele de detresă respiratorie de natură medicală (afecţiuni cardio-vasculare, neurologice, abdominale). Cel mai important diagnostic diferenţial este cu pneumonia cu streptococ B care este simptomatică încă de la naştere.

Profilaxie.

Constă în:

1. Prevenirea prematurităţii.

2. Evitarea cezarienei.

3. Aprecierea maturităţii pulmonare şi tratamentul in utero al imaturităţii. Cel mai bun indicator clinic de maturitate foetală este dozarea creatininei şi a lecitinei în lichidul amniotic (martori pentru maturitatea renală şi pulmonară). Lecitina este produsă de celulele alveolare tip II şi eliminată prin trahee. Pînă la mijlocul trimestrului III de sarcină, concentraţia sa este egală cu cea a sfingomielinei, după care sfingomielina rămîne constantă iar lecitina creşte. Astfel, la 35 săptămîni de gestaţie raportul L/S este egal cu 2/1 indicînd maturare pulmonară normală.

Maturaţia pulmonară precoce apare în:

- separarea prematură a placentei
- ruperea prematură a membranelor
- administrarea de narcotice
- hipertensiunea arterială şi boală vasculară renală la mamă.

Intîrzîierea maturaţiei pulmonare la nou născutul la termen sau prematur se întîlneşte în:

- hidrops foetal
- diabet matern fără boală vasculară.

In boala membranelor hialine se produce o scădere importantă a raportului L/S; există însă şi bolnavi cu valori normale ale acestui raport, apariţia BMH fiind datorată intervenţiei unor factori ca hipoxia, acidoza şi hipotermia. De menţionat că 20-25% din nou născuţi pot avea raportul L/S sub 2/1 fără să dezvolte BMH.

O altă metodă de apreciere a maturităţii foetale, mai puţin riscantă decît amniocenteza, este ultrasoncgrafia bidimensională. Este utilă pentru determinarea dimensiunilor foetale, în special cefalometria. In 95% cazuri la 37 săptămîni de gestaţie, diametrul biparietal este de 9,5 cm. Ultrasonografia permite de asemenea localizarea placentei, depistarea molei, depistarea hidropsului foetal etc. Această metodă nu permite însă o apreciere certă a maturităţii pulmonare.

Dozarea estriolului în urina femeii gravide constituie un alt test de maturitate; în ultimele 4-8 săptămîni de sarcină valorile sînt de 100-1.000 ori mai mari decît la femeile negravide.

4. Profilaxia BMH prin administrarea unui corticosteroid

sintetic la femeile cu risc (toxemie, diabet, boli renale etc.). Se administrează 1-2 doze de betametazonă intramuscular cu 48-72 ore înainte de naştere, dacă au apărut semne de naştere prematură sub 32 săptămîni de gestaţie. Aceleaşi măsuri se aplică la toate greavidele la care lecitina din lichidul amniotic are valori reduse.

Tratament.

1. Măsurile terapeutice precoce obligatorii la copilul cu greutate mică la naştere constau în: corectarea acidozei, hipoxiei, hipotensiunii şi hipotermiei. Este obligatorie monitorizarea cardiacă şi respiratorie ca şi determinările de PO_2, PCO_2, pH, bicarbonaţi, electroliţi, glicemie, hematocrit, tensiune arterială, temperatură corporală; frecvent este necesară cateterizarea arterei ombilicale.

Măsurile generale pentru îngrijirea acestor nou născuţi includ şi manevrările blînde, puţine, menajarea temperaturii corpului, pentru a minimaliza consumul de oxigen.

2. Aportul intravenos pentru primele 24 ore de viaţă, în orice detresă respiratorie, constă în administrarea unei perfuzii cu:

- glucoză 10% 60 ml/Kgc/zi
- Na^+ 2 mEq/Kgc/zi
- K^+ 1-2 mEq/Kgc/zi
- gluconat de calciu 10% 1 ml/Kgc/zi

Nevoile generale pentru nutriţia parenterală sînt:

- lichide 135 ml/Kgc/zi
- calorii 120/Kgc/zi
- aminoacizi 1-1,5 g/Kgc/zi
- glucoză 27 g/Kgc/zi
- Na^+ 4,3 mEq/Kgc/zi
- K^+ 4,1 mEq/Kgc/zi
- Ca^{2+} 1,2 mEq/Kgc/zi
- Mg^{2+} 1,1 mEq/Kgc/zi
- lipide 20 ml/Kgc/zi

La nou născut necesarul de calorii este de 464 cal/l. soluţie perfuzată, la copilul mai mare, de 864 cal/l.

3. Administrarea de oxigen umidifiat pentru a menţine presiunea arterială a oxigenului la 60-80 mm Hg (stabilizează funcţiile vitale şi evită toxicitatea oxigenului). Dacă presiunea arterială a oxigenului nu poate fi menţinută peste 50mm Hg cînd aerul inspirat conţine 70% oxigen, se va aplica presiunea pozitivă continuă în căile respiratorii, pe sondă nazală (6-7 cm H_2O) sau sub cort. In ultimă

instanţă, dacă presiunea oxigenului se menţine sub 50 mm Hg în condiţiile administrării de oxigen 100%, se va institui ventilaţia asistată.

Criteriile pentru indicarea ventilaţiei asistate:

- pH arterial sub 7,2
- PCO_2 arterial egală sau peste 60 mm Hg
- PO_2 arterial egal sau mai mic de 50 mm Hg (sub administrare de oxigen 70-100%)
- apnee persistentă.

4. Corecţia acidozei. Se va ţine seama că pentru un scurt timp la debut sau după o ventilaţie asistată prelungită poate exista o acidoză respiratorie. In aceste situaţii, cînd acidoza respiratorie este severă şi se asociază cu hipoxia, tratamentul cu bicarbonat de sodiu poate exacerba hipercapnia. Hipoxia prin hiperventilaţie şi hipercapnia pot da accidente hemoragice intracraniene.

Se administrează o soluţie de bicarbonat de sodiu cu 0,5 mEq/ml., în cantitate de 1-2 mEq/Kgc, într-un ritm de 1 ml/minut. Se efectuează ionograma la fiecare 30 minute, alcalinizarea dirijîndu-se în funcţie de necesităţi. Nu se va depăşi doza totală de 8 mEq/Kgc/zi.

Complicaţiile tratamentului cu bicarbonat de sodiu: aspect infiltrat al tegumentelor, creşterea osmolarităţii serice, hipernatremie şi leziuni hepatice cînd se utilizează vena ombilicală. La bolnavii cu hipernatremie, edeme, oligurie, insuficienţă cardiacă congestivă, acidoza se corectează cu THAM, în ritm de 1 ml/minut; necesarul este de 1 ml/Kgc pentru fiecare unitate de pH sub 7,4.

5. Monitorizarea presiunii sanghine în aortă se poate efectua prin cateter ombilical introdus pînă la nivelul L_3 - L_5 sau prin Doppler; metodele nu sînt lipsite de riscuri.

6. Se vor practica culturi impuse de necesitatea diagnosticului diferenţial al bolii membranelor hialine cu pneumonia cu streptococ B.

Se recomandă antibiotice: penicilină sau ampicilină asociate cu kanamicină sau gentamicină.

7. Administrarea traheală a unei suspensii saline de surfectant artificial, în prima zi de viaţă.

<u>Complicaţiile BMH şi ale terapiei intensive.</u>

1. Complicaţii legate de intubaţia traheală.

2. Riscurile cateterizării arterei ombilicale: embolie, tromboză, spasm, perforaţie, necroză ischemică şi/sau chimică a vis-

cerelor, infecţie, accidente hemoragice, insuficienţă circulatorie a membrelor inferioare şi gangrenă.

3. Riscurile cateterizării venei ombilicale: tromboză portală, dezvoltarea ulterioară a cirozei.

4. Riscurile oxigenoterapiei:

- displazie bronhopulmonară
- leziuni oculare (fibroplazie retrolentală).

5. Persistenţa canalului arterial provocată de hipoxie, acidoză şi vazoconstricţie pulmonară. Aceste modificări duc la creşterea presiunii intrapulmonare, hipotensiune sistemică, eliberarea de prostaglandine dilatatoare. Manifestările canalului arterial constau în:

- persistenţa neexplicată a apneei la un nou născut reanimat din boala membranelor hialine.
- puls periferic săltăreţ.
- suflu sistolo-diastolic sau numai sistolic.
- retenţia de CO_2.
- accentuarea dependenţei de oxigen.
- cardiomegalie şi accentuarea desenului pulmonar.
- mărirea atriului stîng (explorare ecocardiografică).
- hepatomegalie.

Se recomandă continuarea terapiei intensive: diuretice, restricţie lichidiană, cardiotonice. La cei la care nu se produce închiderea spontană a canalului arterial se administrează indometacin 0,2 mg/Kgc/doză (1-3 doze) la 12-24 ore; uneori însă este necesară închiderea chirurgicală.

6. Anemia.

Prognosticul.

Boala membranelor hialine are un prognostic sever, mortalitatea depăşind 50%.

INFECŢIA NEONATALĂ

Infecţiile reprezintă o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate neo-natală, avînd o incidenţă de 1 - 25 ‰ din totalul nou născuţilor bolnavi (2 % în utero, 1o % infectaţi în cursul naşterii sau în prima lună de viaţă, 25 % din totalul necropsiilor cu evidenţiat leziuni inflamatorii infecţioase). Infecţia reprezintă a treia cauză de deces, după malformaţiile congenitale şi detresa respiratorie.

Frecvenţa este mai mare la băieţi pentru că locusul necesar sintezei de imunoglobuline se află pe cromozomul x.

Cauze generale ale incidenţei crescute şi severităţii infecţiilor la nou născut

- Nou născutul este expus la o gamă largă de microorganisme, care pot deveni agenţi etiologi : bacterii, virusuri, protozoare, fungi, chlamidia, micoplasme.

- Numărul în creştere al supravieţuitorilor din categoria copiilor cu greutate mică la naştere, influenţează frecvenţa infecţiilor neonatale. Aceşti nou născuţi pot fi infectaţi în utero (una din cauzele de greutate mică la naştere) sau se infectează în cursul manevrelor de reanimare (echipament de reanimare infectat, alimentaţie parenterală, cateterizări, electrozi pe scalp, sfîini murdare, etc.). Supravieţuitorii rămîn în continuare cu risc crescut pentru infecţii.

- Vîrsta mică şi greutatea mică la naştere agravează deficienţele apărării antiinfecţioase specifice nou născutului. Puterea invazivă a microorganismelor poate deprima rapid aceste mecanisme imunologice imature. Astfel, infecţia poate deveni fulminantă (septicemia are o incidenţă de 1 %) în ciuda măsurilor adecvate de terapie antimicrobiană.

- Manifestările clinice ale infecţiei la nou născut sînt adesea suptile şi nespecifice, mimînd alte boli şi întîrziind diagnosticul.

- Testele de laborator sînt imprecise, explorarea întîmpină dificultăţi, rezultatele întîrzie în raport cu rapiditatea evoluţiei bolii.

- Infecţia cu microorganisme relativ rezistente la antibiotice este frecventă şi dificultatea tratamentului constă în alegerea antibioticului sau a asocierii de antibiotice care au risc crescut de toxicitate la nou născut.

Factori predispozanți specifici

- Susceptibilitatea gravidei pentru infecții (de exemplu : rubeolă, virus citomegalic) este însoțită de riscul îmbolnăvirii și transmisiei transplacentare. Prezența anticorpilor specifici la mamă oferă imunitate pasivă fetusului și postnatal o perioadă de timp.

- Disgravidia, prin malnutriția fetală secundară (scăderea fluxului sanguin placentar), diabetul, infecția tractului urinar matern, cresc incidența infecțiilor neo-natale.

- Ruptura prematură - de membrane permite în mai puțin de 24 ore infecția ascendentă a lichidului amniotic și pneumonia congenitală de aspirație și ca urmare sepsis neo-natal. Nașterea dificilă sau traumatică se asociază la creșterea riscului pentru infecție neo-natală.

- Tractusul genital matern colonizat cu o varietate de microorganisme care nu produc obligatoriu boală mamei, dar poate fi sursă de sepsis la nou născut. Incidența infecției neo-natale este mai mare la cei din mame cu mai mulți parteneri (streptococ beta, herpes simplex).

- Prezența unor boli subiacente, cum ar fi boala membranelor hialine sau malformații congenitale (de exemplu : mielomeningocel) predispun la infecții acționînd ca porți de intrare sau compromițînd rezistența antiinfecțioasă a gazdei.

Particularități ale apărării antiinfecțioase la nou născut

1. Imaturitatea imunologică :

- Absența Ig A secretor la nivelul mucoaselor explică frecvența crescută a infecțiilor cu poartă de intrare respiratorie sau digestivă.

- Deficitul imunoglobulinelor serice prin sinteză proprie redusă și prin efectul de barieră al placentei care împiedică trecerea Ig M și neregulat transferă Ig G.

- Nivelul redus al fracțiunii C_3 face deficitară calea alternă a activării complementului seric, la cel puțin 15 % din nou născuți la termen. In consecință, opsonizarea și distrugerea bacteriilor gram negative este scăzută.

- Fagocitoza este deficitară în toate etapele : chimiotactism, înglobare, bactericidie (poate fi corectată prin adaos de plasmă adultă).

- Predominanța funcțională a populației T supresoare.

La aceste imaturităţi menţionate se suprasdmigă adesea consecinţele stress-ului naşterii. In condiţii de scurtare a vîrstei gestaţionale sau de malnutriţie intrauterină, imperfecţiunile imunitare sînt mult accentuate.

2. Factori de protecţie antiinfecţioasă :

- Efectul de barieră al colonizării bacteriene imediat după naştere, a tegumentelor, mucoaselor, intestinului.

- Prezenţa unor factori de rezistenţă antimicrobiană în laptele matern : factorul de creştere al bacilului bifidus (împiedică colonizarea intestinală cu bacil coli patogen), factor antistafilococic, fg A secretor, C_3 şi C_4 (rol în opsonizare, chemotactism, liză bacteriană), lizozim (factori de liză a peretelui bacterian), lactoperoxidaza (efect antistreptococic), lactoferina (bacteriostatic prin chelarea Fe^{++} lenzite).

PATOLOGIA INFECŢIILOR NEO - NATALE

In uter fătul este izolat prin punga amniotică. Raportul între cele două elemente : matern şi foetal (perete uterin, placentă, amnios) sînt intime, dar împiedicarea în infecţie a acestor structuri este uneori diferită.

Se disting două tipuri de infecţie neo-natală în funcţie de momentul şi mecanismul infecţiei:

- infecţia maternă - foetală (manifestă în primele trei zile de viaţă) : infectare in utero, infectare în timpul naşterii.

- infecţia postnatală:

1. Inainte de declanşarea travaliului, contaminarea foetală se poate realiza pe cale hematogenă (directă sau prin propagare endometrială) sau pe cale amniotică ascendentă (transmembranar sau direct prin membrane fisurate, rupte) producînd sindromul de infecţie amniotică.

Trecerea transplacentară a germenilor se produce foarte rar, în prezenţa unei bacteriemii materne şi a fost dovedită numai pentru Lysteria monocitogenes, C ampylobacter, Treponema pallidum; pasajul virusurilor este mai frecvent.

Consecinţe :

- înainte de stadiul embrionar infecţia evoluează după tipul "totul sau nimic" , produsul de concepţie moare (este rezorbit sau avortat) sau supravieţuieşte fără leziuni.

- în perioada embrionară (săptămînile 4 - 10 de organogeneză) anumite

infecţii virale (virusul rubeolei, virusul citomegalic) produc malformaţii sau moartea embrionului (resorbţie sau avort).

. în perioada foetală, după apariţia placentei (săptămîna 10 - 12) infecţia poate produce : moartea produsului de concepţie, naşterea prematură a unui făt cu septicemie, infecţie vindecată cu sechele(hidrocefalia din toxoplasmoză), infecţie cronică care se poate prelungi în perioada de sugar, vindecare cu întîrziere în creşterea intrauterină.

Infecţia bacteriană intrauterină poate duce la avort, născut mort, prematur şi/sau prezenţa la naştere sau în primele 2 zile de viaţă a unei infecţii manifeste : septicemie, pneumonie, meningită, pielonefrită, gastroenterite.

2. In timpul travaliului şi a expulziei infecţia se produce pe cale hematogenă, amniotică (ruperea vilozităţilor sau membranelor) şi în timpul pasajului prin canalul pelvi-genital. Cele mai multe infecţii contractate în timpul naşterii sînt produse de aspiraţia de lichid amniotic infectat sau de secreţii vaginale, colonizînd căile respiratorii superioare şi inferioare (streptococ beta, Esch.choli în special cu antigen capsular K-1, Neisseria gonorhoear, Herpes simplex) cu risc crescut de infecţie sistemică. Candida albicans şi Chlamidia dau de obicei infecţii mai puţin severe, limitate la mucoase.

Simptomele infecţiei contractate la naştere apar după cîteva zile, cu excepţia celor cu incubaţie lungă (Chlamidia şi virus citomegalic).

3. Infecţia postnatală (exogenă) poate fi de etiologie bacteriană (cel mai frecvent), virală sau candidozică. Este rezultatul expunerii la mediul infectat (în spital sau familie), cel mai frecvent căile de pătrundere fiind mucoasa respiratorie şi / sau digestivă.

Majoritatea nou născuţilor din unităţile de terapie intensivă sînt expuşi la diverse manevre de terapie sau diagnostic care pot compromite apărarea gazdei şi pot deschide porţi pentru infecţie. Echipamentele contaminate şi mîinile personalului expun nou născutul la infecţii cu microorganisme rezistente la infecţie.

Infecţia postnatală poate fi localizată (ombilicală), cutanată, pe mucoase) sau poate afecta un sistem de organe (respirator, digestiv, urinar) cu diseminare hematogenă secundară. De asemenea poate lua aspectul de septicemie de la început. debutată dincolo de primele patru zile de viaţă.

DIAGNOSTICUL POZITIV ÎN INFECȚIA NEO - NATALĂ

1. Anamneza, constituie adesea cheia diagnosticului. Posibilitatea unui sepsis bacterian cu debut precoce este sugerată de : cervico-vaginită, ruptura prematură de membrane, infecții materne peripartum (infecție urinară confirmată sau prezența unui "sindrom gripal" cu febră mai mare de 38° în trimestrul al III-lea de sarcină), nașterea prematură, suferința fetală.

2. Manifestări clinice : la nou născut infecția poate simula alte boli (detresă respiratorie, malformații congenitale), poate avea manifestări subtile sau poate implica un număr mare de organe și sisteme (gravitate exprimată clinic variabil) :

- semne generale : febra sau hipotermia; aspect de nou născut ce nu evoluează bine, dificultăți de alimentație, letargie, scleredem.
- sistem gastro-intestinal : distensie abdominală ; anorexie; vărsături; diaree; hepatomegalie.
- sistem respirator : apnee; dispnee; tahipnee; tiraj; geamăt; bătăile aripilor nasului; cianoza.
- sistem cardio-vascular : paloare sau cianoză; extremități reci; piele marmorată; hipotensiune.
- sistem nervos central: iritabilitate; tremurături; convulsii; hipo-reflexie; reflex Moro anormal; respirație neregulată; fontanelă anterioară tensivă.
- sistem hematologic : icter; splenomegalie; paloare; peteșii; purpură; sîngerări.

Infecțiile cu diferite etiologii pot avea tablou comun însă adesea nu se precizează etiologia numai după tabloul clinic. În majoritatea infecțiilor congenitale nu sînt prezente simptome la naștere. Uneori însă infecția intrauterină se poate evidenția la naștere sub forma unei septicemii survenite la un nou născut dismatur cu tulburări hemoragice cutanate, hepatosplenomegalie, icter, corioretinită, anemie, trombopenie și leziuni osoase. Sindromul poate fi produs de toxoplasmoză, rubeolă, citomegalovirosă, herper simplex (sindrom TORCH).

3. Examene de laborator :

- Hemocultura (1 ml.sînge/10 ml.bulion): o singură hemocultură pozitivă are semnificație diagnostică.
- Cultura LCR pozitivă are semnificație pentru diagnosticul de meningită purulentă chiar în lipsa creșterii numărului de leucocite în LCR.

- Urocultura recoltată prin puncţie suprapubiană dă rezultatele cele mai precise.
- Frotiul şi culturile din aspiratul gastric pot fi fals pozitive; prezenţa polinuclearelor poate avea semnificaţie pentru o infecţie evolutivă.
- Culturi din leziuni cutanate, puroi articular, ombilical etc. Se recomandă prelevări concomitente din faringe, rect, lichid gastric, conduct auditiv; prezenţa aceluiaşi germene în cantitate mare este semnificativă pentru diagnostic.
- Identificarea virusurilor în urină (virus citomegalic), veziculo (virus herpetic) etc.
- Modificări hematologice posibile : trombocitopenie (în 24 ore de la debut), leucocitoză (peste 35.000/mmc) sau leucopenie (mai puţin 5000/mmc), metamielocite peste 500 /mmc, prezenţa unor leucite cu granulaţii toxice.
- VSH, CRP, orosomucoid, haptoglobina, fibrinogenul, prezintă creşteri inconstante, dar pot exista şi rezultate false.
- Modificarea sedimentului urinar : leucocite, bacterii, cilindrii, celule cu incluzii citomegalice.
- Explorări serologice specifice : departajarea prin imunofluorescenţă a anticorpilor de tip Ig G şi Ig M (utili în diangostiaul sindromului TORCH).

Aceşti anticorpi de tip Ig G pot fi transferaţi pasiv transplacentar, foetusul fiind sănătos. In acest caz titrul lor scade până la 4 - 5 luni de viaţă; persistenţa unor nivele crescute semnează infecţia foetală.

Titrul crescut al anticorpilor specifici de tip Ig M în sângele cordonal sau venos periferic la nou născut ar putea avea semnificaţie pentru infecţia intrauterină deoarece ei nu străbat placenta.

Prezenţa anticorpilor de tip Ig M specifici pentru TORCH şi sifilis la un titru de peste 20 mg/dl, la o singură determinare, este sugestivă pentru diagnostic.

Dacă există anticorpi specifici atît Ig G cît şi Ig M infecţia este sigură; dacă titrul anticorpilor creşte (se pozitivează) după 6 luni de viaţă, infecţia foetală a fost sigură.

Identificarea antigenului streptococului grup B sau K_1 al unor surse de E.choli în LCR sau urină prin contraimunelectroforeza (CIE sau latex aglutinare).

- Examenul histologic al cordonului ombilical (celule inflamatorii).
- Explorări radiologice (pneumonie, artrită septică etc).
- Explorări metabolice pentru evidenţierea gravităţii dezechilibrelor metabolice care însoţesc infecţia(diselectolitemia, acidoza metabolică recidivantă, hiperbiliburbinemia directă, însoţesc septicemiile neonatale).

Deoarece prognosticul şi durata ahtibioterapiei sînt uşor diferite la nou născut avînd numai sepsis faţă de cel care are sepsis complicat cu meningită şi deoarece nou născutul care prezintă numai infecţie urinară poate avea tabloul clinic al unei septicemii (în absenţa bacteriemiei), nou născutul suspectat de sepsis va fi evaluat complet.

Forme clinice

1. Toxoplasmoza congenitală

Este o infecţie tranplacentară determinată de parazitul Toxoplasma gondii. Chiar dacă mama este infectată numai 3 din 1o cazuri nou născuţi fac boală. Protecţia este asigurată dacă mama posedă un titru de anticorpi specifici înainte de sarcină. Manifestări clinice :

a) Forma acută multiviscerală (toxoplasmoza congenitală generalizată) prezintă un tablou asemănător cu cel al unei septicemii neo-natale fără caractere specifice : - manifestări cutanate : icter, purpură, erupţie maculo-papuloasă
- sindrom hemoragic : trombocitopenie şi/sau manifestări hemoragice prin deficit al factorilor de coagulare.
- suferinţă pluriviscerală : hepatosplenomegalie, encefalomielită, miocardită etc.

b) Encefalomielita congenitală : forma cea mai caracteristică, destul de rară; hidrocefalie sau microcefalie; crize convulsive; cele mai caracteristice semne: microftalmie, coriioretinită, asociate cu hidrocefalie şi calcificări intracraniene.

c) Forme monosimptomatice : - icter neonatal prelungit
- uneori manifestări neurologice izolate: hidrocefalie evolutivă, microcefalie, coriioretinită (secuse oculare nistagmiforme, strabism, cecitate).

Diagnosticul se elaborează pe baza reacţiilor serologice.

d) Forme latente, care au doar expresie serologică şi se manifestă la adult ca o coriioretinită.

Diagnosticul se bazează pe examenul de laborator : titrul anticorpilor (reacţia Sabin - Feldman) care au titrul crescut în momentul naşterii atît la mamă cît şi la copil. Apoi, la copil titrul scade progresiv între luna a 3 şi a 8-a prin eliminarea anticorpilor de origine maternă. Creşterea progresivă prin producţie propie de anticorpi face ca la 1o luni reacţia Sabin - Feldman să devină foarte semnificativă pentru toxoplasmoza congenitală. Acest diagnostic este cu atît mai probabil cu cît titrul anticorpilor (Ig M specifici) este crescut la vîrstă mai mare (la nou născut existenţa pasajului transplacentar al anticorpilor antitoxoplasmă, face ca acest titru să nu fie patognomonic pentru boală; simptomele clinice fiind comune în sindromul TORCH se vor face studii comparative ale anticorpilor pentru toţi aceşti agenţi etiologici) .

Tratamentul poate fi continuu (2 - 3 luni) sau discontinuu (2o zile/lună, un an) şi constă în asocierea de : sulfamidă (sulfadiazină 1oo mg/kgc/zi), antimalarice (pirimitamina 1 mg/kgc/zi), corticoterapie (prednison 1 - 2 mg/kgc/zi). Pentru prevenirea efectelor hematologice se va asocia acid folic 2 - 6 mg./zi. Gravida diagnosticată cu primoinfecţie (seropozitivitate şi IDR toxoplasminică) se tratează cu: Rovamicină 5o mg Kgc de 2 ori pe zi, 3o - 45 zile sau Pirazitamină 5o mg/24 ore, 6 săptămîni sau Sulfadiazină 3 g./zi - 6 săptămîni.

2. <u>Infecţia cu virusul rubeolei</u>

Sindromul rubeolei congenitale reprezintă prototipul pentru infecţiile virale congenitale.

Viremia maternă infectează placenta, care devine sursă de infecţie pentru fetus. Virusul produce necroza endotelialului vascular, obstrucţie şi leziune organică secundară. Efectul citolitic direct poate apare în unele organe în special miocard, muşchi scheletici, celule epiteliale ale cristalinului şi ureche internă. Infiltratul cu celule inflamatorii este minim (ca şi în alte infecţii virale fetale). Leziunile hepatice constau în necroză, formare de celule gigante, stază biliară, fibroză, obstrucţie biliară.

Riscul de boală şi prognosticul depinde de vîrsta gestaţională la care s-a produs infecţia:

- sub 8 săptămîni gestaţie - 5o - 8o % din embrionii expuşi la rubeola maternă devin infectaţi;

- în al doilea trimestru, 10 - 20 % din embrionii expuşi devin infectaţi;
- infecţia foetală este relativ rară în trimestrul trei de sarcină.

Manifestările clinice pot varia de la forme inaparente pînă la leziuni organice multiple şi numeroase anomalii. Infecţia rubeolică intrauterină poate fi urmată de :
- avort spontan al fătului infectat
- naştere de făt mort
- naştere de făt viu cu una sau mai multe malformaţii
- naşterea unui copil aparent normal.

In primele săptămîni de viaţă, nou-născutul poate prezenta: dezvoltare subponderală, purpură trombocitopenică asociată sau nu cu alte leziuni (hepatosplenomegalie, anemie hemolitică, leziuni osoase cu rarefierea metafizelor, bombarea fontanelei anterioare ± pleiocitoză în LCR). Aceste perturbări pot fi concomitente cu leziuni cardiace, auditive, oculare şi ale SNC, caracteristice rubeolei congenitale.

Purpura trombocitopenică (15 - 50 %) este rar responsabilă de deces prin hemoragie; poate fi simptom aparent unic sau asociază leziuni pluriorganice. Se rezolvă spontan în prima lună de viaţă.

Pneumonia rubeolică interatiţială poate fi manifestare unică exprimîndu-se clinic prin tuse, tahipnee, detresă respiratorie, existînd posibilitatea de a evolua la sugar ca o boală cronică pulmonară.

Malformaţiile congenitale de cord sînt frecvente. Ele pot fi singura manifestare a infecţiei sau se asociază cu alte malformaţii la alte organe. Cele mai frecvente defecte cardiace sînt: persistenţa de canal arterial, DSV, stenoza aortică, coartaţia de aortă, stenoza arterei pulmonare, hipoplazia unor artere, necroza miocardului (survin cînd infecţia s-a produs în săptămîna 8 - 10 de sarcină)

Leziunile oculare, în ordinea frecvenţei sînt : retinopatia (de obicei nu afectează acuitatea vizuală), cataracta uni sau bilaterală (uneori greu vizibilă la naştere), glaucomul (poate fi prezent la naştere sau poate apare ulterior).

Dezvoltarea necorespunzătoare şi modificarea degenerativă la nivelul cohleei poate produce surditate în grade variabile de severitate, care poate fi singura manifestare a rubeolei, decelabilă tardiv, cauză de tulburări de vorbire şi incapacitate şcolară.

Leziunile SNC pot fi grave la naştere (letargie, iritabili-

tate, tulburări de tonus, bombarea fontanelei anterioare, creşterea proteinorahiei, convulsii). Uneori, afectarea SNC se manifestă tardiv ca o microcefalie, retard psihomotor, tetraparezа spastică, întârziere mintală. Panencefalita progresivă, produsă de virusul rubeolic determină deteriorare neurologică progresivă, spasticitate, ataxie, deteriorare intelectuală, convulsii şi deces. Diagnosticul se bazează pe creşterea titrului anticorpilor antirubeolici în ser şi LCR, izolarea virusului LCR, leziuni histologice apropiate de cele din PEES produsă de infecţia rujeolică.

Alte manifestări : digestive (hepatită, sau hepatomegalie, atrezie intestinală, pancreatită); genito-urinare (nefrită interstiţială, hipospadias, criptorhidie, anomalii renale); sanguine (anemie hemolitică sau hipoplazică, splenomegalie); osoase şi musculare (osteoporoză, hipoplazie de mabilulă, anomalii dentare, miozită); cutanate (anomalii dermatoglifice, dermită seboreică); metabolice şi endocrine (diabet zaharat, tulburări tiroidiene, pubertate precoce).

Diagnostic pozitiv

- mama a avut rubeolă sau contact de rubeolă în primele luni de sarcină;
- izolarea virusului rubeolic din secreţii faringiene, urină, LCR (persistă 18 luni);
- prezenţa în serul noului născut a anticorpilor tip Ig M specifici

Diagnostic diferenţial

Se va face cu infecţia cu virus citomegalic, toxoplasmoza congenitală, sifilisul congenital.

Tratamentul

Profilaxia specifică activă se realizează cu vaccinul rubeolic cu virul viu (reinfecţia este posibilă dar nu determină viremie la gravida imunizată anterior). Copiii cu rubeolă congenitală se izolează la domiciliu. Tratamentul este simptomatic.

3. Infecţia cu Citomegalovirus (CMV)

Este un agent ubiquitar care poate produce îmbolnăviri subclinice la adulţi sănătoşi şi forme grave de boală la gazda imatură sau compromisă imunologic.

Fetusul şi nou născutul se pot infecta prin transmisie transplacentară, aspiraţie perinatală de secreţii infectate şi postnatal prin lapte matern (rar), transfuzii de sânge de la donatori sero pozitivi (80 - 90 % din cazuri), mâini murdare.

Infecţia congenitală apare la fetuşi din mame cu infecţie primară (15 % din gravidele infectate) sau cu reactivarea unei infecţii latente.

Manifestări clinice

Infecţia congenitală poate produce :

- boală sistemică (1o %) : întîrziere în creşterea intrauterină, hepatosplenomegalie, icter, peteşii(5o % prin agresiune medulară directă), corioretinită (25 %), mai rar strabism, atrofie optică, microftalmie, cataractă, surditate progresivă, calcificări cerebrale periventriculare, microcefalie (progresivă la sugar).
- infecţia asimptomatică la naştere (majoritatea cazurilor) însoţită de riscul surdităţii şi scădere a performanţelor intelectuale progresive.
- hepatosplenomegalie durabilă (cîteva luni sau ani) care poate fi produsă fie de o hematopoieză extramedulară în absenţa unei hepatite, fie de o hepatită cu celule gigante, multinucleate cu incluzii intranucleare caracteristice (asociază hiperbilirubinemie, creştere moderată a transaminazelor serice şi a fosfatazei alcaline).
- infecţia cu CMV asociată cu transfuzia de sînge produce un tablou clinic de septicemie asociată cu limfocitoză atipică. Apare la prematurii bolnavi care au necesitat terapie intensivă.

Diagnosticul pozitiv

- Cultivarea virusului din urină şi alte secreţii
- Determinarea titrului anticorpilor specifici seriei de tip Ig M la nou născut şi dinamica Ig G specifici (nou născut şi pînă la vîrsta de 4 - 6 luni)
- Prezenţa în sedimentul urinar (2o % cazuri) a unor celule cu incluzii nucleare tipice în "ochi de bufniţă" care provin din celule tubulare descuamate.
- Examenul LCR : hiperalbuminorahie, pleiocitoză.

Tratament şi profilaxie

- Izolarea nou născutului bolnav
- Igiena mîinilor personalului de îngrijire
- Controlul donatorilor pentru CMV
- Vaccinarea CMV (încă în studiu)
- Terapia antivirală care suprimă temporal viruria fără efect asupra

bolii neurologice.

4. Infecţia cu Virus herpes simplex (VHS)

Se poate produce pre, intra şi post natal. VHS tip II este implicat în 3/4 cazuri, contaminarea producîndu-se în timpul pasajului prin canalul genital infectat (7o % din mamele infectate sînt asimptomatice). VHS tip I (25 % cazuri) se transmit la nou născut din leziuni genitale materne, lapte, leziuni bucale ale ambilor părinţi sau transmisie nosocomială de la alţi copii infectaţi(virusul este prezent în salivă, urină, fecale, sînge total, preparate de sînge). Aproape 5o % din nou născutul natural din mame cu herpes genital primar, fac boala.

Manifestări clinice

1. Infecţia intrauterină trasplacentară (rară) se manifestă fie ca boală diseminată (elementele clinice ale sindromului TORCH) fie ca microcefalie, retinopatie, cataractă, calcificări intracraniene, infecţia a fost precoce.
2. Infecţia contractată la naştere sau postnatal debutează în 1 - 3 săptămîni manifestîndu-se ca : - formă generalizată (5o %) cu semne nespecifice : febră, letargie, dificultăţi de alimentaţie, iritabilitate, vărsături, convulsii, crize de apnee şi cianoză, detresă respiratorie ictor, hepatosplenomegalie, manifestări hemoragice, realizînd un tablou asemănător sepsisului bacterian. Prezenţa encefalitei obişnuit însoţită de leziuni cutanate agravează prognosticul (mortalitate 9o %) sau dă sechele gravă. Simptome aparţinînd encefalitei : iritabilitate, bombarea fontanelei, convulsii focale sau generalizate, paralizii flasce sau spastice, opistotonus, comă.
forma localizată : vezicule cutanate, conjunctivită, leziuni ulceratice aftoide ale gurii. Riscul de diseminare este de aproximativ 75% (encefalită sau formă septicemică).

Diagnostic pozitiv

- Izolarea virusului în culturi de celule
- Detectarea antigenelor virale

Tratament şi preventie

- La mamă cu herpes genital cunoscut sau la mai puţin de 4 ore de la ruptura membranelor se recomandă cezariană. Mama cu un istoric de herpes recurent poate naşte natural dacă culturile repetate efectuate în ultimul stadiu de graviditate au fost negative şi dacă nu există leziuni sau protezări în preajma naşterii.
- Copilul din mamă cu herpes genital va fi izolat, se vor practica culturi.
- Nou născutul şi sugarul cu herpes va primi chimioterapie antivirală sistemică :adenin-valin-side(vidarabine, ara - A) 15 - 30 mg/kgc şi pe zi într-o perfuzie de 12 ore sau 5 - 15 mg/kgc/zi în perfuzie intravenoasă lentă de 12 ore, timp de lo zile, a redus mortalitatea de la 62 % la 35 %; Acyclovir 5 mg/kgc/zi pe cale orală timp de 5 zile şi în aplicaţii locale.

5. Infecţia cu Listeria monocytogenes

Bacili gram pozitivi care se izolează din col şi bazin la 4 % din femeile care nasc. Transmisia este hematogenă, contaminarea la naştere.

Tablou clinic

- forma cu debut precoce, în primele 6 zile, septicemică, cu manifestări în special de meningită, pneumonie, hepatosplenomegalie, leziuni cutanate (maculo-vezicule, purpură).
- forma cu debut tardiv : 3 - 5 săptămîni cînd predomină meningita.

Investigatii paraclinice

- radiografie pulmonară : imagine miliară, specifică
- examenul faringelui : granuloame mici, albicioase pe fundul de gît.

Tratament : Ampicilină 2oo mg/kgc/zi.

Sindromul de infecţie amniotică

Infecţia fătului este posibilă în condiţiile unui travaliu prelungit, cu membrane rupte de mai mult de 24 ore, lichid amniotic fetid şi mamă febrilă. Nu există o corelaţie între numărul de ore scurs de la ruperea membranelor şi creşterea riscului infecţiei fetale. Numărul mic de infecţii neonatale (7,3 % asociat cu sindromul de infecţie amniotică s-ar putea explica parţial prin prezenţa în lichi-

gul amniotic a unei proteine (Zn - protein complex) cu efect antibacterian, efect inhibat de prezenţa meconiului în lichidul amniotic sau de o virulenţă crescută bacterian.

Infecţia se manifestă sub forma unei septicemii sau a unei meningite purulente în primele patru zile de viaţă.

Diagnosticul de infecţie neo-natală în cadrul sindromului de infecţie amniotică se face numai în prezenţa unor modificări clinice care nu pot fi explicate de evoluţia travaliului şi în prezenţa unei hemoculturi pozitive.

Administrarea profilactică de antibiotice la toţi nou născuţii rezultaţi din sarcini cu membrane rupte de mai mult timp este inutilă şi periculoasă.

In prezenţa unei simptomatologii clinice (neexplicată prin alte cauze), pînă la obţinerea rezultatului hemoculturii, se administrează penicilina G.

Septicemia şi meningita neo-natală

Septicemia neo-natală este un sindrom clinic caracterizat prin boală sistemică simptomatică şi bacteriemie (există şi bacteriemii asimptomatice la nou născut). Sepsisul şi meningita sînt considerate împreună, deoarece etiologie, epidemie şi patogenetic au multe trăsături comune iar manifestările clinice sînt similare. Aceste îmbolnăviri sînt primele luate în consideraţie în faţa unui nou născut bolnav.

Etiologic, cauza cea mai frecventă este infecţia cu M.choeli şi Streptococ de grup B (5o - 75 %), urmate de Stafilococcus aureus, enterococ, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Proteus, Listeria monocytogenes şi anaerob. In prezent a crescut incidenţa stafilococului coagulazo - negativ şi a unor specii de Candida, în special la nou născutul cu greutate mică, care a necesitat cateterizări intravenoase.

Boala cu debut precoce, în prima săptămînă de viaţă, evoluează ca un proces fulminant multisistemic. Obişnuit este asociată cu factori materni, sursa de infecţie fiind lichidul amniotic infectat sau flora din canalul genital. Etiologia este dominată de E.choli, Streptococ de grup B. Boala cu debut tardiv (nou născut mai mare de o săptămînă) se manifestă, mai frecvent, ca meningită, sursa de infecţie fiind familia sau suşe microbiene din spital. Etiologia este dominată de stafilococi, Klebsiella, Enterobacter, P.aeruginosa,

Candida, Serratia dar şi E.choli şi Streptococul B.

Manifestările clinice ale septicemiei şi meningitei: instabilitatea temperaturii, icter, detresă respiratorie, hepatomegalie, distensie abdominală, anorexie, vărsături, letargie, osteomielită, artrită septică şi omfalită. Inmmeningită se adaugă convulsii şi iritabilitate. Bombarea fontanelei şi rigiditatea cefei lipsesc la peste 75 % din noi născuţii cu meningită. Semnele iniţiale ale sepsisului sau meningitei pot fi subtile.

Există trei nivele de certitudine în diagnostic:
- suspiciunea de septicemie, care impune prelevări bacteriologice, supravegherea bolnavului, introducerea unui tratament antimicrobian (nu se poate "aştepta");
- septicemia probabilă : continuarea explorărilor şi antibioterapiei sau excluderea diagnosticului de septicemie şi oprirea antibioticelor;
- septicemie dovedită, cînd culturile bacteriologice sau alte mijloace de laborator demonstrează infecţia (vezi dg.şi conduita în infecţia noului născut).

Punţia lombară se practică de la început; în caz de meningită, se pune în evidenţă creşterea celularităţii şi proteinelor în LCR, concomitent cu scăderea glicorahiei şi evidenţierea bacteriilor sau a antigenilor bacterieni.

Diagnostic de laborator - vezi capitol "Date generale".

Tratament: suspicionarea de sepsis sau meningită impune introducerea imediată a antibioticului (înainte de obţinerea rezultatelor culturilor). Tratamentul iniţial constă din ampicilină şi gentamicină sau alt aminoglicozid pe cale i.v. sau i.m. Alegerea aminoglicozidului este influenţată de sursa infecţiei, eventual antibiograma unui germene enteric gram negativ izolat în serviciul de terapie intensivă neo-natală. Infecţiile cu gram negativi din sursă maternă sau familială sînt mai sensibile la Kanamicină în timp de pentru suşele din spital se alege Gentamicină (sau Tobramicină sau Amikacina). Suspicionarea infecţiei cu P.aeruginosa (leziuni cutanate necrotice) indică ticarcilină şi gentamicină; pentru stafilococ nafcilin şi gentamicină. Identificarea germenilor şi antibibiograma permite adaptarea antibioterapiei. Pentru majoritatea bacteriilor enterice gram negative şi enterococ; openicilină(ampicilină sau carbenicilină)asociată cu un anume glucosid (gentamicină, kanamicină) acţionează sinergic; Streptococul B este sensibil la penicilină iar Listeria la ampicilină.

Cefalosporinele de generaţia a III-a, de exemplu

Cefatexim, Moxabactam realizează concentraţii mai mari în sînge şi LCR dar au o activitate bactericidă mai redusă faţă de S.aureus, Streptococe de grup B (Moxabactamul ineficient), Listeria şi enterococi.

Durata antibioterapiei este de 10 - 14 zile sau 5 - 7 zile după ameliorarea clinică (în meningită 3 săptămîni) asociind şi administrarea intrarahidiană.

Tratament adjuvant :

- întreruperea alimentaţiei orale şi instituirea perfuziei
- dilatarea gastrică cu hiperproducţia de mucus impune golirea stomacului pentru a împiedica aspiraţia lichidului de vărsătură în căile respiratorii
- menţinerea unei temperaturi constante a mediului ambiant
- oxigenoterapie în prezenţa semnelor clinice de hipoxie sau a scăderii Pa O_2
- corectarea acidozei metabolice şi menţinerea echilibrului hidroelectrolitic.
- monitorizarea electrică a funcţiilor vitale
- exanguinotransfuzie cu sînge proaspăt, recoltat cu heparină, înlocuind 40 % din sîngele noului născut în scopul unui aport de factori opsonizanţi
- depistarea precoce şi tratarea şocului, a hemoragiei suprarenale, a CID, a hipoglicemiei, hipocalcemiei, hiponatremiei şi a insuficienţei cardiace congestive.

Osteomielita

Este rară la nou născut şi aproape întotdeauna secundară septicemiei.

Agenţii etiologici mai frecvent întîlniţi în perioada neonatală sînt stafilococul auriu, streptococul B şi E.coli.

Clinic se manifestă lipsa mişcărilor spontane ale unui membru, mobilizarea pasivă dureroasă a segmentului respectiv şi tumefierea părţilor moi din zona metafizară a osului lezat. Uneori oxidaţia poate avea alură septicemică.

Hemocultura este adesea pozitivă. Modificările radiologice survin precoce, iar în cazul depistării unui focar se vor face radiografii la nivelul tuturor oaselor largi deoarece deseori se asociază localizări multiple.

Tratamentul antiinfecţios durează 4 - 6 săptămîni, asociindu-se imobilizarea gipsată. La nevoie drenajul chirurgical al

purcinlui.

Infecţii cutanate

1. Impetigo bulos al noului născut (dermatita pemfigroidă)
Este o infecţie secundară cu stafilococ auriu hemolitic.Clinic, se manifestă prin apariţia unor bule de dimensiuni variabile pe toată suprafaţa corpului. Conţinutul unei bule este la început clar şi apoi devine purulent. Bula se rupe cu uşurinţă lăsînd în loc o ulceraţie superficială a tegumentelor, de culoare roşie. Boala poate apare din a treia zi de la naştere şi evoluează în pusee de erupţie succesive pînă la 4 săptămîni. Totdeauna starea generală a noului născut se menţine bună.

Tratamentul este local, cu pudre conţinînd antibiotice.

Contagiozitatea este foarte mare. Modul de transmitere este direct, prin mîinile personalului de îngrijire şi prin scutece.

2. Sindromul pielii opărite (scapded skin syndrome)
Este de etiologie stafilococică, include un spectru de boli produs de mai multe tulpini de stafilococi coagulazo-pozitivi care elaborează o toxină exfoliativă. In acest grup de boli, la nou născut, este inclusă boala Ritter (dermatita exfoliativă generalizată), o formă mai severă de infecţie cutanată.

După un debut brusc cu eritem generalizat, stratul superficial al epidermei se zbîrceşte şi se detaşează la cele mai mici apăsări (semnul Nikolsky), apoi apar bule mari, confluente, flaşte, pline cu lichid clar, care se sparg. Lambouri mari de epidermă se descuamează lăsînd denudate suprafeţe tegumentare întinse (roşii strălucitoare, zemuinde).

Tratamenrul constă în băi dezinfectante cu permanganat de potasiu 1/5ooo sau 1/1o.ooo şi antibiotice pe cale generală pentru eradicarea infecţiei cu stafilococi producători de toxină(aceştia nu se izolează de pe piele ci din alte zone).

Conjunctivita

Hiperemia palpebrală şi secreţia purulentă la nivelul conjunctivelor în primele 24 ore, se datoreşte iritaţiei produse de nitratul de argint soluţie 1% instilat în sacul conjunctival în scopul profilaxiei oftalmiei gonococice. O secreţie conjunctivală apărută după 24 ore şi însoţită de edem palpebral marcat, se poate datora gonococului. Culturile şi frotiurile pentru izolarea germenilor sînt obligatorii.

Infecţia fetală se poate produce în cursul progresiei prin canalul genital infectat sau prin lichidul amniotic infectat. Diagnosticul bacteriologic al infecţiei gonococice este dificil putîndu-se face confuzia între Neisseria gonorrheae şi Mimma polimorpha sau alte Neisseri nepatogene.

Tratamentul general al conjunctivitei gonococice se face cu penicilina G 500.000 u./kgc/zi timp de 7 zile. Tratamentul local se face cu soluţie de sulfacetamid 10 % în instilaţii oculare repetate pentru infecţiile negonococice; cînd se suspectează infecţia gonococică se instilează soluţie de penicilină în concentraţie de 2500 u pe ml. In absenţa tratamentului există riscul ulceraţiei corneene şi al panoftalmiei gonococice.

Moniliaza (muguet)

Infecţia cu Candida albicans poate fi dobîndită în timpul expulziei, din flora vaginală. Fungii mai pot fi prezenţi în cavitatea bucală a adulţilor sănătoşi. Nou născutul poate fi contaminat printr_o igienă defectuasă a alimentaţiei. Leziunile se găsesc în gură, dar uneori se răspîndesc în esofag şi stomac. Uneori, tegumentele perioriale sînt invadate de Candida. Rareori, boala este hematogenă cu leziuni în creier şi rinichi. Moniliaza pulmonară ce apare uneori la adulţii trataţi cu antibiotice cu spectru larg, este rară la nou născut.

Leziunile bucale constau în depozite mici albicioase - verzui pe limbă, mucoasă bucală, gingii şi regiunea palatină. Pot fi deosebite de cheagurile de lapte prin aceea că nu pot fi la fel de uşor îndepărtate cu un tampon de vată. Frotiul bucal fixat şi colorat cu albastru de metilen arată micelii şi spori. Muguet-ul nu este o boală severă determinînd numai dificultăţi la supt, dar la prematuri sau la sugarii debilitaţi poate provoca moartea.

Tratamentul se face prin atingerea mucoasei bucale de mai multe ori pe zi cu un tampon de vată îmbibat în soluţie de bicarbonat de sodiu 4% sau prin instilarea în gură a 1 ml.soluţie apoasă 0,5 % de violet de genţiană, proaspăt preparată de 3 ori pe zi, timp de 3 zile. In cazurile rezistente se recurge la stamicin (pulbere suspendată în apă) 100.000 u. la 4 ore timp de 7 - 10 zile.

Omfalita

Agentul etiologic este stafilococul auriu, poarta de intrare fiind suprafaţa de secţiune a bontului ombilical sau inserarea

unui cateter în vasele ombilicale.

Riscul de omfalită este mai mare în cateterizarea venei ombilicale; cateterizarea arterei ombilicale are un risc mai mare hemoragic.

Clinic, omfalita se manifestă prin edem şi hiperemie a regiunii periombilicale. Bontul ombilical zemuind nu este totdeauna infectat, dar este un excelent mediu de cultură şi reprezintă o poartă "uşoară" de intrare a geremenului în sînge. Pentru recunoaşterea infecţiilor ombilicale de mare importanţă este pretenţa eritemului periombilical şi a unui miros fetid al bontului.

Tratamentul omfalitei se face prin oxacilină i.m. , iar local aplicarea de soluţie de rivanol 1‰.

Prognosticul depinde de extinderea infecţiei la vasele ombilicale (tromboflebita septică poate determina abces hepatic, septicemie, tromboza venei porte).

HIPERBILIRUBINEMIILE COPILULUI

Icterul reprezintă un complex sindromatic biologic şi clinic rin exces de bilirubină ce determină coloraţia galbenă a tegumentelor, coaselor, umorilor, diverselor ţesuturi şi organe. Se pot asocia : rurit tegumentar, urini hipercrome, scaune acolice, hepatosplenomega- ie.

Urgenţa constă în pericolul valorilor crescute ale bilirubi- i indirecte la nou născut, cînd se poate asocia un tablou neurologic ver, totdeauna urmat de sechele.

Valoarea normală a bilirubinei este 0,5 - 1 mg % (25 µmoli litru).

La nou născut icterul apare evident clinic la bilirubină mai re de 5 - 7 mg% (85 µmoli/l) iar la copilul mare, peste 2 - 2,5 mg % 4 µmoli/l).

Nivelul bilirubinei este dependent de echilibrul între bioge- a şi metabolismul ulterior al bilirubinei. Sursele de bilirubină nt eritrocitare (hemoglobinice) şi noneritrocitare,

Sursa eritrocitară, (85 %) rezultă din hemoliza fiziologică din eritropoeza ineficientă. Astfel, 1 g. Hb. furnizează 34 mg. bili- bină.

Sursa neeritrocitară, (15 - 2o %) provine din enzime respira- rii şi cromoproteine porfirinice (mioglobina, citocrom, peroxidaze).

Prin intervenţie enzimatică (hemoxigenaza şi biliverdinre- ctaza) se parcurg următoarele etape: hem ⟶ biliverdină ⟶ bilirubină directă (liberă). Aceasta, fiind liposolubilă are pasaj liber prin mbranele celulare, inclusiv hemato-encefalică şi posibilitatea de are pe organitele intracelulare unde determină degradarea mitocondri- şi alte leziuni ireversibilie. Metabolismul normal al bilirubinei itează însă difuzibilitatea fie prin legarea de albumină fie prin jugarea cu alte substanţe organice.

Aceste etape metabolice sînt : transport seric, metabolizare atică, secreţie şi excreţie biliară, prelucrare intestinală.

Legătura cu albuminele este esenţială pentru menţinerea intra- culară şi transport. Orice competiţie pe situsurile de legare poate va icterul.

Metabolismul hepatic este pivotul central şi constă în pre- rea la polul sanguin, transportul citoplasmatic, prin "proteinele and" y şi z la microsomi, unde se realizează glucuronoconjugarea %) sau sulfoconjugarea (2o %). La acest nivel sînt implicate şi că- de metabolizare ale acidului glucuronic.

Secuţial este sistemul enzimatic catalizator al uridindifosfat - glucuronil - transferazei (UDPGT). Produsele conjugării sînt bilirubina diglicuronid ([illegible] %) şi bilirubina monoglicuronid (15 %).

Sînt secretate la nivelul polului biliar şi vor suporta faza intestinală : bilirubină directă, mici cantităţi de bilirubină indirectă şi izomerul B IX alfa provenit din foto - oxidare în piele.

Secreţia hepatocitară este şi factor limitant pentru etapele metabolice anterioare.

La nivelul intestinului se produc :

- urobilinogen, stercobilinogen (flora anaerobă),
- hidroliza bilirubinei directe prin beta glucuronidază şi transformarea în bilirubină indirectă care se reabsoarbe.

Urobilinogenul realizează ciclul enterohepatic, apoi se reelimină renal (4 mg/zi) şi fecal (stercobilinogen 5o - 25o mg/zi).

Excreţia renală normală cuprinde numai cantităţi mici de urobilină.

<u>Fiziopatologie</u>

Există două aspecte ale pericolului hiperbilirubinemiilor la nou născut şi în special la prematur :

1. Particularităţi ale metabolismului bilirubinei la această vîrstă;

2. Existenţa unor factori metabolici de agravare, specifici nou născutului.

1. Particularităţi metabolice există la fiecare etapă :

- producţie crescută de B prin homoliza fiziologică (T/2 hematii 6o - 9o zile), agravată prin patologie intercurentă frecventă (infecţii, traumatisme).
- sursa neeritrocitară a BI este crescută.
- legarea de albumină poate fi frecvent compromisă prin hipoalbuminemie, acidoză, hipoglicemie, agenţi competitivi medicamentoşi, toxici, acizi graşi nesaturaţi.
- metabolismul hepatic este deficient tranzitoriu, prin lipsa de maturare hepatică (insuficienţă de ligandină "y" şi UDPG transferază), modificări circulatorii neonatale, factori inhibitori ai enzimelor.
- secreţia hepatocitară este dependentă de starea anatomică dar şi de o bună hidratare ; afectarea ei constituie factor limitant pentru etapele anterioare.

Esenţial este sistemul enzimatic catalizator al uridindifosfat - glucuronil - transferasei (UDPGT). Produsele conjugării sînt bilirubina diglicuronid ([illegible] %) şi bilirubina monoglicuronid (15 %).

Sînt secretate la nivelul polului biliar şi vor suporta faza intestinală : bilirubină directă, mici cantităţi de bilirubină indirectă şi izomerul B IX alfa provenit din foto - oxidare în piele.

Secreţia hepatocitară este şi factor limitant pentru etapele metabolice anterioare.

La nivelul intestinului se produc :

- urobilinogen, stercobilinogen (flora anaerobă),
- hidroliza bilirubinei directe prin beta glucuronidază şi transformarea în bilirubină indirectă care se reabsoarbe.

Urobilinogenul realizează ciclul enterohepatic, apoi se reelimină renal (4 mg/zi) şi fecal (stercobilinogen 5o - 25o mg/zi).

Excreţia renală normală cuprinde numai cantităţi mici de urobilină.

<u>Fiziopatologie</u>

Există două aspecte ale pericolului hiperbilirubinemiilor la nou născut şi în special la prematur :

1. Particularităţi ale metabolismului bilirubinei la această vîrstă;

2. Existenţa unor factori metabolici de agravare, specifici nou născutului.

1. Particularităţi metabolice există la fiecare etapă :

- producţie crescută de B prin hemoliza fiziologică (T/2 hematii 6o - 9o zile), agravată prin patologie intercurentă frecventă (infecţii, traumatisme).
- sursa neeritrocitară a BI este crescută.
- legarea de albumină poate fi frecvent compromisă prin hipoalbuminemie, acidoză, hipoglicemie, agenţi competitivi medicamentoşi, toxici, acizi graşi neesturaţi.
- metabolismul hepatic este deficient tranzitoriu, prin lipsa de maturare hepatică (insuficienţă de ligandină "y" şi UDPG transferază), modificări circulatorii neonatale, factori inhibitori ai enzimelor.
- secreţia hepatocitară este dependentă de etapa anatomică dar şi de o bună hidratare ; afectarea ei constituie factor limitant pentru etapele anterioare.

- deficiențe ale metabolismului acidului glucuronic.
- fasa intestinală modificată fie prin absența populării bacteriene fie prin stază cu ciclu enterohepatic al bilirubinei indirecte [illegible]icitat.

Semne clinice

Examenul clinic este fundamental dar insuficient, pentru că permite evaluarea exactă a intensității biologice, nu permite diagnosticul în fasa inițială și poate subestima o hemoliză brutală.

Este important să fie depistat precoce un ictor patologic. [illegible] mai importanți parametri sînt:

- debutul în primele 24 ore de viață (se va preciza ora),
- asocierea semnelor de hemoliză (omasarcă fete - placentară, [illegible]oare icterică, hepatosplenomegalie, hemoglobinurie),
- aspectul urinii și al scaunelor,
- tipul alimentației,
- semne de patologie intercurentă (infecție, hemoragie evi[illegible]tă sau traumatisme, hipoglicemie, acidoză),
- elemente sugestive pentru embrio - fetopatie,
- răsunetul neurologic, care trebuie corect evaluat (hipoto[illegible], excitație, hipertonie axială cu paroxisme, distonia membrelor și [illegible]cări coreo-atetozice, tulburări de oculomotricitate, crize convul[illegible]).

In absența semnelor clinice alarmante, unele noțiuni din [illegible]meză vor fi precizate, și anume:

- incompatibilitate feto - maternă anterioară (Rh, ABO)
- numărul sarcinilor, grupul sanguin și Rh-ul copiilor
- transfuzie sanguină anterioară
- titrul aglutininelor în evoluția sarcinii
- măsuri profilactice anterioare
- anamneza riscului embrio-fetopatiilor sau infecției bac[illegible]iene neonatale
- evaluarea intensității unei suferințe fetale acute (trava[illegible], prezentație, Apgar, temperatură, acidoză, hipoxie)
- drogurile administrate mamei sau copilului.

- deficiențe ale metabolismului acidului glucuronic.
- fasa intestinală modificată fie prin absența populării bacteriene fie prin stază cu ciclu enterohepatic al bilirubinei indirecte [illegible]dicitat.

Semne clinice

Examenul clinic este fundamental dar insuficient, pentru că permite evaluarea exactă a intensității biologice, nu permite diagnosticul în fasa inițială și poate subestima o hemoliză brutală.

Este important să fie depistat precoce un ictor patologic. [illegible] mai importanți parametri sînt:

- debutul în primele 24 ore de viață (se va preciza ora),
- asocierea semnelor de hemoliză (omasarcă foto - placentară, [illegible]oare icterică, hepatosplenomegalie, hemoglobinurie),
- aspectul urinii și al scaunelor,
- tipul alimentației,
- semne de patologie intercurentă (infecție, hemoragie evidentă sau traumatisme, hipoglicemie, acidoză),
- elemente sugestive pentru embrio - fetopatie,
- răsunetul neurologic, care trebuie corect evaluat (hipoto[illegible], excitație, hipertonie axială cu paroxisme, distonia membrelor și [illegible]cări coreo-atetozice, tulburări de oculomotricitate, crize convul[illegible]e).

In absența semnelor clinice alarmante, unele noțiuni din [illegible]neză vor fi precizate, și anume:

- incompatibilitate feto - maternă anterioară (Rh, ABO)
- numărul sarcinilor, grupul sanguin și Rh-ul copiilor
- transfuzie sanguină anterioară
- titrul aglutininelor în evoluția sarcinii
- măsuri profilactice anterioare
- anamneza riscului embrio-fetopatiilor sau infecției bacteriene neonatale
- evaluarea intensității unei suferințe fetale acute (trava[illegible], prezentație, Apgar, temperatură, acidoză, hipoxie)
- drogurile administrate mamei sau copilului.

Relaţia între nivelul bilirubinei nou-născutului şi drogurile administrate :

mamei	scad bilirubina	cresc bilirubina
	-agenţi narcotici -barbiturice -aspirina -alcoolul -fenitoina	-diazepam -oxitocina
copilului	scad bilirubina	cresc bilirubina (în special în deficitul de G 6 P D)
	-fenobarbitalul	-salicilaţi -diazepam -furosemid -antibiotice -(novobiocina, oxacilina, gentamicina -digoxinul -vitamina K -rifampicina -fierul (oxidant la prematuri)

Clasificare

Clasificarea modernă a icterelor, pe criteriul fiziopatologic cuprinde :

A. Ictere RETENTIONALE (cu hiperbilirubinemie indirectă)

B. Ictere prin REGURGITARE (cu hiperbilirubinemie predominant directă)

C. Ictere cu patogenie COMPLEXA (cu hiperbilirubinemie mixtă: postoperator, hemopatii maligne, hepatopatii cronice).

A. Icterele retenţionale se clasifică după sursa bilirubinei în :

1. Ictere prin aport excesiv de pigment

2. Ictere prin alterarea preluării bilirubinei (ictere premicrosomale)

3. Ictere prin deficienţa glucurono-conjugării

Icterele retenţionale pot fi tranzitorii sau permanente.

Indiferent de cauză, este depăşită capacitatea de transport, preluare, conjugare şi secreţie hepatocitară, iar consecinţa este acumularea bilirubinei indirecte în sînge. Bilirubina directă este în cantitate crescută în intestin şi suprasolicită circuitul entro - hepatic

al urobilinogenului care astfel, va fi crescut în urină. În cazul hemolizelor severe, se poate realiza şi o obstrucţie intrahepatică, prin extravazarea apei şi formarea "bilei groase".

ICTERUL FIZIOLOGIC, benign, se înregistrează la 1/3 - 2/3 din nou născuţi; este cu "urini clare", debutează după un interval liber de 2 - 3 zile şi evoluează 14 - 21 zile în absenţa semnelor clinice de alertă (hepatosplenomegalie, paloare etc). Valorile obişnuite ale bilirubinei sînt 7 - 1o mg%, maxim 1o - 15 mg%, (cînd sînt implicaţi factori de agravare: contraceptive, travaliu prelungit, progestative, deficit de vitamina E, hipoxie).

Testele funcţionale hepatice sînt normale, nu este necesar nici un tratament.

Forme clinice deosebite ale icterelor retenţionale

a) ICTERUL PREMATURULUI

Reprezintă o "exagerare" a icterului simplu neonatal. Toate deficienţele în lanţul metabolic sînt amplificate la prematur, în corelaţie cu gradul prematurităţii (apare la 9o% dintre nou născuţii cu greutate sub 2ooo g.). Prematuritatea creşte deci frecvenţa, gravitatea şi durata icterului.

Debutul este între ziua a 2-a, a 6-a de viaţă, iar durata este de 21 zile, Nivelul maxim al bilirubinei poate fi 15 - 2o mg%.

Deşi nu există ale anomalii clinice şi biologice riscul de apariţie al icterului nuclear este mare şi se poate corela cu nivelul bilirubinei indirecte, a fracţiunii libere nelegată de albumină (0,1 mg%), cu gradul prematurităţii, factori metabolici - adiacenţi.

Tratamentul trebuie individualizat :

- aport nutritiv precoce (evitarea hipoglicemiei)
- fototerapie preventivă (scade bilirubina cu 1 - 2 mg% după 12 ore)
- folosirea inductorilor enzimatici (fenobarbital 8 mg/kgc/zi intramuscular)
- administrarea de albumină (1 g/kgc/zi)
- administrarea de Agar-Agar (o,5 g/kgc/zi, blochează ciclu entero-hepatic)
- exanguinotransfuzia (cînd nivelul bilirubinei este între 11 - 18 mg%, corelat cu gradul prematurităţii).

b) ICTERE PRIN INHIBITORI AI GLUCURONOCONJUGARII

Inhibitorii sînt substanţe care necesită conjugarea, acţionează competitiv cu bilirubina, inhibînd astfel procesul fiziologic.

Transmiterea inhibitorilor (estrogeni, progesteron, metaboliţi corticosuprarenali, metaboliţi ai circulaţiei) se poate face transplacentar sau prin laptele matern.

- Hiperbilirubinemia tranzitorie familială (Lucey - Driscoll) se realizează prin inhibitori transmişi transplacentar. Debutează în primele zile de viaţă şi durează 7 - 15 zile.

- Hiperbilirubinemia copilului alimentat la sân (Anderson II), debutează după a 6-a zi de viaţă şi poate persista 4 - 11 săptămâni, în cazul alimentaţiei naturale. Valorile bilirubinei sînt moderat crescute. În etiologie sînt implicaţi : cantitaten mare de acizi graşi neesterificaţi, lipoprotein-lipaza crescută, creşterea beta-glucuronidazei, prezenţa izomerului stereoidian 3 alfa 2o beta pregnandiol, în laptele matern.

Diagnosticul, de excludere, se confirmă prin efectuarea probei şi contra probei alimentare (dispare în 2 - 3 zile după întreruperea alimentaţiei naturale). Afecţiunea are caracter familial, şi o frecvenţă de 2%.

Nu se va întrerupe alimentaţia naturală decît temporar. Se poate administra laptele încălzit la 56°C timp de 1o minute (denaturează lipoprotein-lipaza).

Alte icter retenţionale tranzitorii apar în următoarele situaţii:

- hipotiroidia congenitală (evoluţie lentă, regresează sub administrarea de hormoni tiroidieni);
- copilul macrosom din mamă diabetică;
- copilul cu stenoză hipertrofică de pilor şi alte obstrucţii gastro-intestinale (asociat cu deficit de G 6 PD ?);
- stări metabolice de risc (hipoxia, hipoglicemia, acidoza, hiperalimentaţia);
- sindromul Down;
- competiţie medicamentoasă (novobiocina, cloramfenicol, sulfamide etc).

c) ICTERE PRIN HIPERHEMOLIZĂ

Pot fi de cauză corpusculară sau extracorpusculară.

- Hemolizele corpusculare (prin deficit membranar, enzimatic, anomalii ale sintezei hemoglobinei sau diseritropoeze congenitale) au rar manifestări neo-natale. Ele sînt cauze de anemii hemolitice cu manifestări şi evoluţie particulară, la vîrste mai mari.

Deficitele enzimatice (G 6 PD, P, K.) pot determina hiperhemoliză neonatală (în special în circumstanţe medicamentoase sau

Transmiterea inhibitorilor (estrogeni, progesteron, metaboliţi corticosuprarenali, metaboliţi ai tiroxinei) se poate face transplacentar sau prin laptele matern.

- Hiperbilirubinemia tranzitorie familială (Lucey - Driscoll) se realizează prin inhibitori transmişi transplacentar. Debutează în primele zile de viaţă şi durează 7 - 15 zile.

- Hiperbilirubinemia copilului alimentat la sîn (Arias II), debutează după a 6-a zi de viaţă şi poate persista 4 - 11 săptămîni, în cazul alimentaţiei naturale. Valorile bilirubinei sînt moderat crescute. În etiologie sînt implicaţi : cantitatea mare de acizi grăşi neesterificaţi, lipoprotein-lipaza crescută, creşterea beta-glucuronidazei, prezenţa izomerului steroidian 3 alfa 2o beta pregnandiol, în laptele matern.

Diagnosticul, de excludere, se confirmă prin efectuarea probei şi contra probei alimentare (dispare în 2 - 3 zile după întreruperea alimentaţiei naturale). Afecţiunea are caracter familial, şi o frecvenţă de 2%.

Nu se va întrerupe alimentaţia naturală decît temporar. Se poate administra laptele încălzit la 56°C timp de 1o minute (dezaturează lipoprotein-lipaza).

Alte ictere retenţionale tranzitorii apar în următoarele situaţii:

- hipotiroidia congenitală (evoluţie lentă, regresează sub administrarea de hormoni tiroidieni);
- copilul macrosom din mamă diabetică;
- copilul cu stenoză hipertrofică de pilor şi alte obstrucţii gastro-intestinale (asociat cu deficit de G 6 PD ?);
- stări metabolice de risc (hipoxia, hipoglicemia, acidoza, hiperalimentaţia);
- sindromul Down;
- competiţie medicamentoasă (novobiocina, cloramfenicol, sulfamide etc).

c) ICTERE PRIN HIPERHEMOLIZA

Pot fi de cauză corpusculară sau extracorpusculară.

- Hemolizele corpusculare (prin deficit membranar, enzimatic, anomalii ale sintezei hemoglobinei sau diseritropoeze congenitale) au rar manifestări neo-natale. Ele sînt cauze de anemii hemolitice cu manifestări şi evoluţie particulară, la vîrste mai mari.

Deficitele enzimatice (G 6 PD, P, K.) pot determina hiperhemoliză neonatală (în special în circumstanţe medicamentoase [illegible]

[illegible] Minkowski - Chauffard poate determina rar manifestări neonatale similare bolii hemolitice. Hemoglobinopatiile nu se relevă neonatal, datorită existenţei fiziologice a cantităţilor mari de Hb.F.

- Hemolizele extracorpusculare pot fi de cauză imunologică sau neimunologică (mecanică, fizică, toxică).

- Cele imunologice pot fi autoimune sau izoimune. Cele autoimune nu se manifestă la nou născut.

Ictero-anemiile hemolitice prin izoimunizare reprezintă 5 % din icterele grave ale nou născuţilor. Sînt încadrate în capitolul bolii hemolitice prin :

1. incompatibilitatea Rh şi sistemele de subgrup Rh;
2. incompatibilitate de grup ABO;
3. incompatibilitate în alte sisteme antigenice (Kell, Duffi, Lewis, Kidd).

1. INCOMPATIBILITATEA RHESUS

Apare în situaţia în care mama este Rh negativ iar copilul Rh pozitiv. Caracterul Rh pozitiv este determinat de prezenţa unui "mosaic antigenic" (Cc, Dd, Ee). Cel mai imunologic este antigenul D. Prezenţa lui determină variante de homozigoţi (DD) sau heterozigoţi (Dd), Rh pozitivi.

Mecanismul de producere are trei etape obligatorii :

- pasajul hematiilor fetale în circulaţia maternă;
- sintetizarea anticorpilor anti Rh de către mamă ;
- transferul transplacentar al anticorpilor la făt, cu producerea hemolizei, icterului, trombozei, edemelor etc.

Frecvenţa şi intensitatea manifestărilor clinice ţin de mulţi factori : gradul naşterii, reacţia de "facilitare" (toleranţă imun.), fenomenul epistazei (prezenţa lui "C" inhibă pe "D"), starea de homo sau heterozigotism patern, incompatibilitatea în sistemul ABO (scade riscul izoimunizării Rh).

Forme de manifestare clinică:

a) antenatale :

- avorturi tardive ;
- moartea fătului în uter

b) neonatale :

- anasarca feto-placentară;
- icterul grav Phaunenstiell ;
- anemia gravă Ecklin.

Anasarca feto-placentară (hidrops fetal, Shridde)

Naşterea este prematură (34 săptămîni), cu sau fără istoric de boală hemolitică. Fătul este în stare extrem de gravă cu paleare,

microsferocitoza Minkowski - Chauffard poate determina rar manifestări neonatale similare bolii hemolitice. Hemoglobinopatiile nu se relevă neonatal, datorită existenţei fiziologice a cantităţilor mari de Hb.F.

- Hemolizele extracorpusculare pot fi de cauză imunologică sau neimunologică (mecanică, fizică, toxică).

- Cele imunologice pot fi autoimune sau izoimune. Cele autoimune nu au manifestă la nou născut.

Ictere-anemiile hemolitice prin izoimunizare reprezintă 50 % din icterele grave ale nou născuţilor. Sînt încadrate în capitolul bolii hemolitice prin :

1. incompatibilitatea Rh şi sistemele de subgrup Rh;
2. incompatibilitate de grup ABO;
3. incompatibilitate în alte sisteme antigenice (Kell, Duffi, Lewis, Kidd).

1. INCOMPATIBILITATEA REZUS

Apare în situaţia în care mama este Rh negativ iar copilul Rh pozitiv. Caracterul Rh pozitiv este determinat de prezenţa unui "mosaic antigenic" (Cc, Dd, Ee). Cel mai imunologic este antigenul D. Prezenţa lui determină variante de homozigoţi (DD) sau heterozigoţi (Dd), Rh pozitivi.

Mecanismul de producere are trei etape obligatorii :

- pasajul hematiilor fetale în circulaţia materană;
- sintetizarea anticorpilor anti Rh de către mamă ;
- transferul transplacentar al anticorpilor la făt, cu producerea hemolizei, icterului, trombozei, edemelor etc.

Frecvenţa şi intensitatea manifestărilor clinice ţin de mulţi factori : gradul naşterii, reacţia de "facilitare" (toleranţă imun.), fenomenul epistazei (prezenţa lui "C" inhibă pe "D"), starea de homo sau heterozigotism patern, incompatibilitatea în sistemul ABO (scade riscul izoimunizării Rh).

Forme de manifestare clinică:

a) antenatale :

- avorturi tardive ;
- moartea fătului în uter

b) neonatale :

- anasarca feto-placentară;
- icterul grav Phannenstiell ;
- anemia gravă Ecklin.

Anasarca feto-placentară (hidrops fetal, Shridde)

Naşterea este prematură (34 săptămîni), cu sau fără istoric de boală hemolitică. Fătul este în stare extrem de gravă cu paleare,

edeme masive, hemoragii, echimoze, icter, hepatosplenomegalie, ascită; apneea şi insuficienţa cardiacă sînt frecvente. Viabilitatea este de ordinul orelor.

Biologic există : anemie (sub 7 g%), eritroblastoză, hiperreticulocitoză, leucocitoză cu mielemie, bilirubina indirectă mult crescută, CID; radiologic "halou cranian" sugerînd calotă occipitală.

Diagnosticul pozitiv necesită confirmarea imunizării :

- mama : Rh negativ, test Coombs pozitiv, titrul anticorpilor anti Rh crescut.

- copil : Rh pozitiv, testul Coombs direct şi indirect pozitiv.

Tratamentul antenatal : depistarea riscului, transfuzie intrauterină sub 35 săptămîni, cezariană peste 36 săptămîni.

Tratamentul postnatal : reanimare cardio-respiratorie, corecţia acidozei metabolice, a hipocalcemiei, antibioterapie, diuretice, EXANGUINOTRANSFUZIE cu sînge proaspăt (coexistă CID).

Prognosticul imediat este sever, cel îndepărtat surprinzător de bun.

Icterul grav Phannenstiell

Naşterea se produce la termen, dar icterul apare precoce (ore), se extinde şi se intensifică rapid, există hepatosplenomegalie, urini şi scaune hipercrome.

Biologic : anemie discretă (Hb ≈ 12 g%) cu eritroblastoză, reticulocitoză (1o-4o %), leucocitoză, trombopenie.

Ritmul de creştere al bilirubinei indirecte este ameninţător şi impune exanguinotransfuzia.

Factori metabolici adiacenţi pot agrava tabloul clinico-biologic, hiperbilirubinemia devine majoră cu riscul instalării icterului nuclear ce evoluează în patru stadii :

I cu hipotonie (3 - 5 zile), II cu hipertonie, III cu hipotonie tranzitorie, IV sechelar (spasticitate ireversibilă, atetoză, convulsii, hipoacuzie, encefalopatie cronică).

Tratamentul salutar este exanguinotransfuzia în timp util. Efectele exanguinotransfuziei sînt :

- epurarea bilirubinei circulante, aport de albumină, eliminarea anticorpilor materni hemolizanţi, substituţia de globule roşii non-izogrupe Rh negative, neaccesibile hemolizinelor dar corectează şi anemia.

Indicaţiile sînt în orice hiperbilirubinemie indirectă cu risc de icter nuclear :

- nou născutul cu icter de la naştere, cînd bilirubina este peste 5 mg % (7o umoli /l)sau cu anemie severă;
- ritmul de creştere al bilirubinei indirecte peste o,5 mg/oră (8,5 umoli/l/oră)
- bilirubina indirectă, nelegată de albumină peste o,4 mg % (bilirubina intraeritrocitară)
- valoarea bilirubinei indirecte este parametrul cel mai util : nou-născutul la termen→2o mg% (34o umoli/l), prematur gr.I. şi II→15 - 18 mg %, prematur gr.III→14 - 15 mg%, gr.IV:valori de 1o mg %.

Exanguinotransfuzia se face cu sînge grup O, Rh negativ, pe cale ombilicală, prin cateter venos. O tehnică corectă cantitativ, realizează o epurare a bilirubinei de peste 8o %.

Anemia gravă Ecklin

Apare la nou născuţi la termen la care frapează paloarea, iar hepatosplenomegalia şi icterul sînt moderate.

Anemia este gravă (Hb = 3 - 5 g%), în discordanţă cu bilirubinemia discretă (3 - 5 mg %). Reticulocitoza este variabilă şi poate chiar lipsi. Există dovezi ale incompatibilităţii Rh (testul Coombs este pozitiv).

Tratamentul este de substituţie (transfuzie sau exanguinotransfuzie).

Tratamentul profilactic al bolii hemolitice include :

- depistarea gravidelor cu risc
- supravegherea titrului anticorpilor în sarcină
- imunoprofilaxia anti D în situaţiile cu risc de imunizare : în primele 72 - 48 ore, după naştere, avort, transfuzie. Doza este de 25o - 3oo µg (1 - 4 ml Ig anti D), sau 1o.ooo µg Ig anti D în caz de transfuzie imunizantă.

INCOMPATIBILITATEA IN SUBGRUPUL RHESUS

In afara antigenul D, poate exista o incompatibilitate în subgrupul Ee sau Cc (anticorpi anti E la o mamă sau anti C la o mamă).

Manifestările clinice sînt comparabile cu forma clasică D, dar cu un grad de gravitate medie.

Elementul capital de diagnostic este pozitivitatea testului Coombs, măsurile terapeutice sînt identice incompatibilităţii D.

- nou născutul cu icter de la naştere, atunci bilirubina este peste 5 mg % (7o umoli /l)sau cu anemie severă;

- ritmul de creştere al bilirubinei indirecte peste o,5 mg/oră (8,5 umoli/l/oră)

- bilirubina indirectă, nelegată de albumină peste o,4 mg % (bilirubina intraeritrocitară)

- valoarea bilirubinei indirecte este parametrul cel mai util : nou-născutul la termen→2o mg% (34o umoli/l), prematur gr.I. şi II→15 - 18 mg %, prematur gr.III→14 - 15 mg%, gr.IV:valori de 1o mg %.

Exanguinotransfuzia se face cu sînge grup O, Rh negativ, pe cale ombilicală, prin cateter venos. O tehnică corectă cantitativ, realizează o epurare a bilirubinei de peste 8o %.

Anemia gravă Ecklin

Apare la nou născuţi la termen la care frapează paloarea, iar hepatosplenomegalia şi icterul sînt moderate.

Anemia este gravă (Hb = 3 - 5 g%), în discordanţă cu bilirubinemia discretă (3 - 5 mg %). Reticulocitoza este variabilă şi poate chiar lipsi. Există dovezi ale incompatibilităţii Rh (testul Coombs este pozitiv).

Tratamentul este de substituţie (transfuzie sau exanguinotransfuzie).

Tratamentul profilactic al bolii hemolitice include :

- depistarea gravidelor cu risc
- supravegherea titrului anticorpilor în sarcină
- imunoprofilaxia anti D în situaţiile cu risc de imunizare : în primele 72 - 48 ore, după naştere, avort, transfuzie. Doza este de 25o - 3oo µg (1 - 4 ml Ig anti D), sau 1o.ooo µg Ig anti D în ziua de transfuzie imunizantă.

INCOMPATIBILITATEA IN SUBGRUPUL RHESUS

In afara antigenul D, poate exista o incompatibilitate în subgrupul Ee sau Cc (anticorpi anti E la o mamă sau anti C la o mamă c).

Manifestările clinice sînt comparabile cu forma clasică D, dar cu un grad de gravitate medie.

Elementul capital de diagnostic este pozitivitatea testului Coombs, măsurile terapeutice sînt identice incompatibilităţii D.

2. INCOMPATIBILITATEA DE GRUP ABO.

Este frecventă în situaţiile cu mama grup O iar nou născutul grup A sau B. Hemoliza este moderat dar boala se manifestă şi la primul nou născut. Anticorpii materni sînt imuni (nu naturali Ig M) şi se sintetizează după contact cu antigenul sau excepţional prin transfuzie.

Icterul apare precoce şi progresia este rapidă.

Testul Coombs este negativ dar testele prin eluţie pot fi pozitive.

Tratamentul este fototerapia în formele medii şi exanguinotransfuzia în formele severe ; se face cu sînge grup O, Rh negativ sau Rh-ul copilului, grup O.

Fototerapia constă în expunerea la lumină fluorescentă, cu intensitate ridicată în spectrul vizibil, cu o lungime de undă λ = 45o - 46o nm. Poate preveni atingerea nivelului ce indică ExT.

Eficientă este panfototerapia peste 12 ore/zi (8 ore continuu, cu 3 - 4 ore pauză), la o distanţă lampă - copil de 45 cm. şi o intensitate de 4 $\mu V/m^2$. Se obţine un izomer de bilirubină hidrosolubil, cu eliminare urinară, care nu necesită conjugare hepatică.

Precauţii necesare : protejarea ochilor, hidratare, regim delactozat (intoleranţe posibile la lactoză).

ICTERE PRIN DEFICIT DE PRELUARE, TRANSPORT, CONJUGARE

Sînt ictere retenţionale permanente, rar întîlnite în patologie.

Colemia familială Gilbert

Este o disfuncţie hepatică congenitală transmisă autosomal-dominant, cu debut rar neonatal, care evoluează în pusee.

Nivelul bilirubinei indirecte este crescut dar fără semne de hemoliză. Forma majoră (I) este prin deficit de conjugare, iar forma minoră (II) este un icter premicrosomal prin deficit de transport (ligandină Y). Este eficientă inducţia enzimatică prin fenobarbital.

Boala Crigler - Najjar

Este un deficit parţial sau total de glucuronil transferază.

Forma gravă (tip I) autosomal recesivă, este cu icter intens, precoce, urmat de sechele neurologice. Valorile B.I. sînt 4o - loo mg% şi necesită exanguinotransfuzie de urgenţă.

Tipul II (Arias) este transmis autosomal-dominant, nivelul B.I. este mai mic (2o mg%) şi uneori beneficiază de inducţie enzimatică (fenobarbital).

B. ICTERE PRIN REGURGITARE (cu hiperbilirubinemie directă)

Mecanismul de producere este variat, în funcţie de sediul leziunii.

a) Afectarea secreţiei la polul biliar :

- hiperbilirubinemii directe genotipice
  1. sindrom Dubin - Johnson
  2. sindrom Rotor - Florentin.
- sindroame de colestază :
  1. colestaza recurentă benignă familială Summerskill - Walske
  2. colestaza recurentă familială cirogenă Byler
  3. colestaza recurentă familială cu limfedem.

b) Necroză hepato-celulară (bilirubină mixtă) :
  1. hepatita neonatală
  2. boli metabolice
  3. leziuni toxice

c) Obstrucţie :
  1. intrahepatică (hepato-canaliculare)
  2. extrahepatică (obstructive propriu-zise)
  3. sindromul de bilă groasă.

Elementul caracteristic icterelor prin regurgitare, este sindromul de colestază reprezentat prin hiperbilirubinemie predominant conjugată, colalemie (creşterea sărurilor biliare), urobilinogenemie crescută, hipercolesterolemie, hiperlipemie, hiperlipoproteinemie, creşterea enzimelor de excreţie hepatică (5' Nucleotidaza, fosfataza alcalină, alfa-feto-proteina); citoliza este secundară şi discretă.

In urină : bilirubinurie, colalurie, urobilinogen absent (reapare la dispariţia obstrucţiei). In scaun stercobilinogenul este absent sau scăzut.

a) Ictere prin afectarea excreţiei la polul biliar

1. Sindromul Dubin - Johnson

Este transmis autosomal-recesiv, fiind un icter cronic ce evoluează în pusee declanşate de diverşi factori.

Debutul este rar în perioada neonatală - obişnuit la 1 - 3 ani. Icterul este însoţit de febră, hepatosplenomegalie relativă,

vagi dureri abdominale.

Biologie şi paraclinic : nivelul bilirubinei directe este crescut în absenţa citolizei şi a colestazei : testul cu B.S.P., arată o retenţie tardivă la 9o minute (nu la 45 minute) ; colangiografia nu evidenţiază vezicula ; P.B.H. relevă pigmentare bună hepatică (melanină, lipofuscină sau epinefrină).

Cercetări recente au arătat că boala este o consecinţă a deficitului de sinteză a coproporfirinelor ; se pot depista purtătorii prin dozarea acestora.

Evoluţia este benignă, nu necesită tratament.

2. Sindromul Roter

Este o entitate familială, transmisă autosomal-recesiv, similară ca manifestări clinice cu sindrom Dubin-Johnson dar nu există depunere de pigment hepatic iar colangiografia permite vizualizarea veziculei biliare. Testul cu B.S.P. este perturbat iar coproporfirinele urinare sînt mult crescute.

Evoluţia este de asemenea benignă fără nici un tratament.

Sindroame de colestază familială

1. Colestaza recurentă benignă (Summerskill - Walske)

Este transmisă autosomal recesiv şi debutează după 1 an, are evoluţie în pusee, cu icter, urmat de remisiuni foarte lungi uneori ; inconstant se asociază un sindrom hemoragipar.

Biologic există sindrom de colestază tipic. P.B.H. relevă inflamaţie discretă şi colestază intralobulară.

Poate beneficia de administrarea colestiraminei şi corticoterapiei în cure scurte.

2. Colestaza recurentă familială cirogenă Byler

Debutează sub vîrsta de 1 an, prin icter fără remisiuni complete, însoţit de ataxie, retard psiho-motor, malabsorbţie ; transmisia este autosomal - recesivă.

Evoluţia este gravă, cirogenă, bolnavii nu depăşesc vîrsta de 15 - 2o ani. Caracteristica biologică este asocierea unui sindrom de colestază cu colesterol normal.P.B.H. evidenţiază în final ciroză.

Tratamentul cuprinde în afară de coleretice, tratamentul complex al cirozei şi al sindromului de malabsorbţie.

3. Colestaza recurentă familială cu limfedem (Aagenes)

Transmisă autosomal-recesiv, debutează neonatal prin icter; limfedemul apare mai tîrziu, după 5 - 6 ani şi odată cu el diminuă sau dispare colestaza.

vagi dureri abdominale.

Biologie şi paraclinic : nivelul bilirubinei directe este crescut în absenţa citolizei şi a colestazei : testul cu B.S.P., arată o retenţie tardivă la 9o minute (nu la 45 minute) ; colangiografia nu evidenţiază vezicula ; P.B.H. relevă pigmentare brună hepatică (melanină, lipofuscină sau epimefrină).

Cercetări recente au arătat că boala este o consecinţă a deficitului de sinteză a coproporfirinelor ; se pot depista purtătorii prin dozarea acestora.

Evoluţia este benignă, nu necesită tratament.

2. Sindromul Reter

Este o entitate familială, transmisă autosomal-recesiv, similară ca manifestări clinice cu sindrom Dubin-Johnson dar nu există depunere de pigment hepatic iar colangiografia permite vizualizarea veziculei biliare. Testul cu B.S.P. este perturbat iar coproporfirinele urinare sînt mult crescute.

Evoluţia este de asemenea benignă fără nici un tratament.

Sindroame de colestază familială

1. Colestaza recurentă benignă (Summerskill - Walske)

Este transmisă autosomal recesiv şi debutează după 1 an, are evoluţie în puseu, cu icter, urmat de remisiuni foarte lungi uneori ; inconstant se asociază un sindrom hemoragipar.

Biologic există sindrom de colestază tipic. P.B.H. relevă inflamaţie discretă şi colestază intralobulară.

Poate beneficia de administrarea colestiraminei şi corticoterapiei în cure scurte.

2. Colestaza recurentă familială cirogenă Byler

Debutează sub vîrsta de 1 an, prin icter fără remisiuni complete, însoţit de ataxie, retard psiho-motor, malabsorbţie ; transmisia este autosomal - recesivă.

Evoluţia este gravă, cirogenă, bolnavii nu depăşesc vîrsta de 15 - 2o ani. Caracteristica biologică este asocierea unui sindrom de colestază cu colesterol normal. P.B.H. evidenţiază în final ciroză.

Tratamentul cuprinde în afară de coleretice, tratamentul complex al cirozei şi al sindromului de malabsorbţie.

3. Colestaza recurentă familială cu limfedem (Aagenes)

Transmisă autosomal-recesiv, debutează neonatal prin icter; limfedemul apare mai tîrziu, după 5 - 6 ani şi odată cu el diminuă sau dispare colestaza.

Biologic apare sindrom de colestază. Mecanic, P.B.H., evidenţiază celule gigante (diagnostic diferenţial cu hepatita neonatală), iar tardiv colestază intrahepatică.

Tratamentul constă în coleretice, vitamine liposolubile, fenobarbital.

b) Hiperbilirubinemii prin necroză hepato - celulară

1. Sindromul hepatitei neonatale

Reprezintă un sindrom hepatitic în primele 3 luni de viaţă, cu evoluţie potenţial cirogenă, care are următoarele caractere :

- pluricietiologie (infecţioasă, metabolică, toxică, hemolitică, idiopatică, anomalii cromozomiale);
- hiperbilirubinemie directă ;
- transformare histologică hepatică giganto - celulară (proces dinamic, limitat în timp, biopsia hepatică tardivă făcînd diagnosticul retrospectiv imposibil) ;
- relaţie cu maladia streziantă (posibilitatea evolutivă bidirecţională se pare că este o speculaţie).

Clinic se manifestă prin icter, hepatosplenomegalie, afectarea stării de nutriţie.

Biologic apare :

- pozitivarea testelor de citoliză şi hepatoprive ;
- anemie normocitară sau hemolitică ;
- este posibilă apariţia unui sindrom de activare mezenchimală.

Factorii infecţioşi care intervin sînt :bacterieni, virali sau parazitari.

Infecţia cu germeni piogeni are trei aspecte clinice :

- cu evoluţie benignă la 50 % din cazuri, cînd icterul debutează după 2 zile, regresia survenind după 2 săptămîni ;
- forma malignă, cu icter precoce, sindrom hemoragipar şi sindrom neurologic (comă, convulsii); prognostic sever.
- forma ce asociază icter colestatic şi infecţie urinară (frecvent incriminat E.Coli),

Alte etiologii bacteriene:

- Listeria monocytogenes - apare mai frecvent la prematuri, determinînd icter precoce, intens;
- Tuberculoza este rară şi puncţia biopsie hepatică este tipică (se evidenţiază celule gigante, cazeum, bacilul Koch) ;
- Hepatita sifilitică - contaminarea este transplacentară. Diagnosticul se pune pe baza reacţiilor serologice pozitive la mamă

Biologic [illegible] sindrom de colestază. Bromstal, P.B.H., evidenţiază celule gigante (diagnostic diferenţial cu hepatita necomplicată), iar tardiv colestază intrahepatică.

Tratamentul constă în coleretice, vitamine liposolubile, fenobarbital.

b) Hiperbilirubinemii prin necroză hepato - celulară

1. Sindromul hepatitei neonatale

Reprezintă un sindrom hepatitic în primele 3 luni de viaţă, cu evoluţie potenţial cirogenă, care are următoarele caractere :

- plurietiologie (infecţioasă, metabolică, toxică, hemolitică, idiopatică, anomalii cromozomiale);
- hiperbilirubinemie directă ;
- transformare histologică hepatică gigantocelulară (proces dinamic, limitat în timp, biopsia hepatică tardivă făcînd diagnosticul retrospectiv imposibil) ;
- relaţie cu maladia streptantă (posibilitatea evolutivă bidirecţională se pare că este o speculaţie).

Clinic se manifestă prin icter, hepatosplenomegalie, afectarea stării de nutriţie.

Biologic apare :

- pozitivarea testelor de citoliză şi hepatoprive ;
- anemie normocitară sau hemolitică ;
- este posibilă apariţia unui sindrom de activare mezenchimală.

Factorii infecţioşi care intervin sînt :bacterieni, virali sau parazitari.

Infecţia cu germeni piogeni are trei aspecte clinice :

- cu evoluţie benignă la 50 % din cazuri, cînd icterul debutează după 2 zile, regresia survenind după 2 săptămîni ;
- forma malignă, cu icter precoce, sindrom hemoragipar şi sindrom neurologic (comă, convulsii); prognostic sever.
- forma ce asociază icter colestatic şi infecţie urinară (frecvent incriminat E.Coli),

Alte etiologii bacteriene:

- Listeria monocytogenes - apare mai frecvent la prematuri, determinînd icter precoce, intens;
- Tuberculoza este rară şi puncţia biopsie hepatică este tipică (se evidenţiază celule gigante, cazeum, bacilul Koch) ;
- Hepatita sifilitică - contaminarea este humoralogică.

Diagnosticul se pune pe baza reacţiilor serologice pozitive la mamă

şi copil (la nou născut pot fi fals negative) .

Agenţii virale incriminaţi sînt : virusul rubeolic, citomegalic, herpes, virusurile hepatitice (în special virusul hepatitei B), virusul varicelei, coxackie B.

Dintre infecţiile parazitare un rol important îl are toxoplasmoza.

Infecţiile parazitare şi virale produc feto sau embriopatii şi sînt cauza unui icter care nu este decît un element dintr-un tablou mai complex care asociază : retard în creşterea intrauterină, sindrom dismorfic, microcefalie, hepatosplenomegalie, erupţie purpurică.

Tratament :

- antiinfecţios cu antibiotice (iniţial cu spectru larg, apoi ţintit);

- corecţia tulburărilor metabolice (acidoză, hipoxie, hipotermie);

- menţinerea unei albuminemii eficiente prin perfuzii cu albumină umană;

- fototerapie şi uneori exanguinotransfuzie care, în acest context, are avantajul de a corecta tulburările de hemostază asociate tabloului de infecţie gravă.

2. Boli metabolice

Tulburări ale metabolismului glucidic

Galactozemia congenitală

Transmisă autosomal-recesiv, este un deficit total de galactoză - 1 - fosfat - uridil - transferaza, se caracterizează clinic prin semne digestive (anorexie, vărsături) hipotrofie, icter cutaneo-mucos, hepatomegalie fermă, manifestări hemoragipare. Acestea apar odată cu alimentaţia lactată.

Testul screening este determinarea substanţelor reducătoare în urină.

Tratamentul constă în suprimarea aportului de lactoză.

Intoleranţa ereditară la fructoză

Reprezintă un deficit congenital de fructozo - 1 - fosfat aldolază hepatică. Clinic, debutul este la introducerea fructozei în alimentaţie prin crize de hipoglicemie, semne digestive, icter, hepatosplenomegalie, sindrom hemoragipar.

Tratamentul constă în regim alimentar de excludere şi vitamina C.

Glicogenoze

Există 11 tipuri, dar însoţite de icter sînt : tipul III (glicogenoza hepato-musculară, boala Cori sau Forbes), caracterizată clinic prin icter ± hepatomegalie, retard statural, afectare musculară şi tipul IV (boala Andersen, amilopectinoza) cu icter discret, psihic normal, glicemie normală, hipotonie severă.

Tulburări ale metabolismului lipidic.

- Maladia Niemann - Pick (deficit de sfingomielinază)
- Maladia Gaucher (deficit de glucocerebrozidază)
- Boala Wolman (deficit al izo - enzimei A a lipazei acide lizozomale).

Diagnosticul se realizează prin dozări enzimatice şi evidenţierea celulelor specifice.

3. Ictere hepato-celulare prin leziuni toxice

Se produc prin mecanism asociat : citolitic, steatozic şi colestatic.

Pot fi toxice propriu-zise (intoxicaţii cu Pb, Au, ciuperci) dar şi medicamentoase (Eritromicină, Diazepam, Clorpromazină, estrogeni, Nitrofurantoin etc).

c) Ictere obstructive

1. Sindromul de bilă groasă

Este considerat un moment evolutiv, cu hiperbilirubinemie mixtă, prin afectarea hepato-celulară consecutivă stazei şi prin reţenţie biliară.

Etiologia este diversă : hepatite neonatale, stenoze canaliculare, boli metabolice (mucoviscidoza), stări hemolitice corpusculare şi extracorpusculare etc.

Tratamentul constă în administrarea de Prednison 2 mg/kg/zi (discutabil), tubaj duodenal prin drenaj ; fenobarbital (coleretic şi inductor enzimatic).

Evoluţia spre vindecare este în 3 - 5 luni, rar spre ciroză.

2. Colestaza intrahepatică

Caracterizată printr-o hepatomegalie discretă şi duritate medie.

Etiologia este plurifactorială :

- colestază, în context malformativ ;
- cauze infecţioase (infecţia de tract urinar cu E.Coli, sindrom Torch, hepatita neonatală cu celule gigante în evoluţie).

- boli metabolice : galactozemia, tirozinoza congenitală, intoleranţa congenitală la fructoză ;

- anomalii endocrine : panhipopituitarism, deficit în cortizol, hiperplazie congenitală de suprarenală;

- boli genetice : deficit de alfa 1 antitripsină, mucoviscidoză, sindrom Zelweger.

Cauze malformative intrahepatice : sînt mai frecvente decît cele extrahepatice şi realizează paucitatea ductulară.

a) Hipoplaziile ductulare se prezintă sub două forme :

- ductulară sindromatică
- ductulară asindromatică (izolată).

Forma sindromatică (Alagille) asociază facies particular, anomalii cardio-vasculare şi vertebrale ; icterul este moderat, fluctuent cu hepatosplenomegalie şi xantoame. Biologic există hiperbilirubinemie directă (4 - 8 mg %), colesterolul foarte crescut, testul Kollar pozitiv. P.B.H. arată spaţii porte şi canalicule biliare rare. Tratamentul constă în administrarea de Colestiramină cu evoluţie bună.

Forma asindromatică este rezultatul unei agresiuni acute perinatale (infecţioasă, toxică, metabolică). Evoluţia este mai severă decît în forma sindromatică, spre ciroza şi insuficienţa hepatică.

b) Dilataţia congenitală a căilor biliare intrahepatice (Caroli)

Este rară şi se manifestă clinic prin pusee de angiocolită, subicter şi semne de hipertensiune portală.

3. Colestaza extrahepatică (icter mecanic propriu-zis)

Se caracterizează clinic prin hepatomegalie dură, scaune complet decolorate, urini închise la culoare.

Entităţile care o realizează sînt:

a) Atrezia căilor biliare extrahepatice :

Rară, are debutul în prima săptămînă de viaţă cu icter accentuat progresiv (după 6 - 8 săptămîni devine verzui), decolorarea precoce a scaunelor, urini hipercrome, hepatomegalie.

Biologic apare un sindrom de colestază, fără sindrom hepatopriv : testul cu Roz Bengal este pozitiv(<lo %)

Radiologic se evidenţiază malformaţii asociate.

Tratamentul este chirurgical precoce : procedeul Kasai (anastomoză hepato-gastro-duodenală); de perspectivă este transplantul

epatic. In cazul complicaţiilor colestazei se aplică un tratament me-
ical care constă în administrarea de vitamine liposolubile, Colestira-
ină 4 g/zi în 4 prize, acid folic (apar deficienţe şi trebuie corecta-
e), Fenobarbital (coleretic).

b) Chistul de coledoc

Are debut precoce şi clinic, la sugar, se manifestă prin ic-
er progresiv, masă tumorală în hipocondrul drept ; la copilul mare
pare triada : dureri abdominale, icter şi tumoră subhepatică.

Paraclinic : un rol important îl are examenul echografic.

De obicei este o descoperire intraoperatorie.

Tratamentul este o urgenţă şi este chirurgical.

Diagnosticul de masă abdominală subhepatică impune explorarea
hirurgicală pentru rezolvarea variantelor posibile - după Alonso Lej
chist, diverticul, coledococel).

c) Ictere obstructive cu hipertensiune portală

Fibroza hepatică congenitală (fibroadenomatoza biliară)
ste transmisă autosomal-recesiv şi clinic se manifestă prin următoare-
e aspecte : hepatită neonatală, angiocolite, hipertensiune portală;
xistă şi forme latente.

Biologic apare un sindrom de colestază extrahepatică.

Tratamentul este chirurgical şi în puseele angiocolitice ad-
inistrarea de antibiotice.

d) Boala polichistică hepato - renală

Este transmisă autosomal-recesiv, determinînd afectarea he-
atică şi renală din primul an de viaţă.

Evoluţia este spre fenomene de hipertensiune portală şi insu-
icienţă hepatică.

MATURAȚIA SISTEMULUI NERVOS

Evoluția și dezvoltarea SNC are loc de la naștere și pînă la vîrsta de 4 ani.

Maturația SNC este condiționată de o multitudine de fenomene strîns intricate, simultane sau succesive în timp și spațiu, din care unele au rămas însă nesunoscute.

Aspecte morfologice și histologice

În timpul vieții intrauterine

Configurația suprafețelor cerebrale și cronologică fixă este o excelentă metodă de determinare a vîrstei gestaționale.

Creșterea și maturația SNC intrauterin este favorizată în raport cu creșterea globală. La 6 luni de sarcină creierul reprezintă 21 % din greutate, 14 % la naștere și 3 % la adult.

Cronologia fixă a dezvoltării SNC :

- scizurile primare : Sylvius la 16 săptămîni, sau parieto-occipitală spre 18 săptămîni ;
- spre a 28-a săptămînă apar suturi secundare ;
- la 32 săptămîni circumvoluțiile de pe suprafața emisferelor cerebrale sînt asemănătoare cu ale adultului ;
- suprafața corticală a adultului (1600 cm^2) va fi atinsă în 2 ani de viață.

După naștere :

Creierul își dublează greutatea la 9 luni și la 6 ani are 90 % din greutatea de la adult.

Perimetrul cranian crește rapid, în corelație cu dezvoltarea cerebrală.

Principalele etape ale dezvoltării cerebrale

Embriogeneza :

- formarea tubului neural (inducție dorsală), la 3 - 4 săptămîni de gestație;
- cliverea prozencefalică (inducția ventrală), la 5 - 6 săptămîni de gestație.

Maturația :

- proliferarea neuronală (la 2 - 4 luni de gestație);
- migrația neurală (la 3 - 5 luni de gestație);
- organizarea (de la 6 luni de gestație pînă la 2 ani);
- mielinizarea (de la naștere pînă la 4 ani).

Aspecte biochimice

1. **Acizii nucleici**

Activitatea polimerazei arată că metabolismul ADN mărturiseşte proliferarea celulară. Această proliferare are loc în două faze:

- o fază rapidă şi intensă, între a 10-a şi a 18-a săptămînă intrauterină, care corespunde proliferării neuronale ;
- o altă fază constantă lentă, spre a 25-a săptămînă de gestaţie, care durează pînă la 2 - 3 ani şi corespunde proliferării celulelor gliale.

Creşterile sînt diferite în diferite teritorii (intensă şi rapidă la creier, lentă la cerebel şi invers după naştere).

Acidul ribonucleic rămîne în nucleu pînă la diviziunea celulară.

2. **Proteinele şi aminoacizii**

Creierul conţine un mare număr de proteine: de structură, enzime, hormoni, molecule de transfer în celule.

Aminoacizii, indispensabili sintezei proteice, se modifică în conţinut (aminoacizi liberi care joacă rol esenţial în neurotransmiţători sau precursori ai acestor componente).

3. **Lipidele**

Creşterea rapidă a lipidelor în creier începe pe măsură ce diminuă ADN (mielina conţine 80 % lipide, substanţa albă conţine 50 % şi substanţa cenuşie conţine 30 %).

Acizii graşi polinesaturaţi sînt indispensabili maturaţiei cerebrale.

Modificările în compoziţia cerebrală se însoţesc de o maturaţie a principalelor căi metabolice, ale căror caracteristici esenţiale sînt :

- consumul de oxigen este triplu în cortex, nucleul caudat şi talamus între 3 şi 7 luni intrauterine, în timp ce lobul temporal are nevoie mai tîrziu. Zonele cu activitate oxidativă joasă explică rezistenţa nou-născutului la anoxie.
- ciclul pentozic scade ca activitate metabolică după naştere. Acest ciclu joacă un rol în sinteza acizilor nucleici (faza precoce a multiplicării celulare), dar şi în mielinizare.
- glicoliza anaerobă suferă o evoluţie caudo-cranială. Creşterea activităţii glicolitice este maximală la termen în bulb, pentru a diminua ulterior şi va creşte la nivelul cortexului.

Neurotransmiţătorii

In stadiul de embriogeneză (înaintea orizării evoluţii sinaptice) sînt evidenţiate monoamine (dopaminâ, noradrenalinâ, serotonină) şi acetilcolinâ, ce joacă un rol în proliferarea şi diferenţierea celulară.

Noradrenalina şi serotonina au un rol deosebit în formarea şi închiderea tubului neural. Pentru aceste motive administrarea, în timpul gestaţiei, a unor droguri (neuroleptice) care depresionează monoaminele sau un aport alimentar (L - triptofanul), pot modifica morfogeneza şi diferenţierea SNC.

Evoluţia barierei hemato-cerebrale

Permeabilitatea spre creierul imatur are la bază nevoile metabolice ale SNC în maturare.

Rolul esenţial al barierei îl joacă echipamentul enzimatic al peretelui vascular. In cursul maturaţiei bariera suferă variaţii cantitative (după regiuni) fie calitative (în funcţie de activitatea metabolică), dar sînt încă necesare cercetări.

Influenţele hormonale

Hormonii corticoizi sînt implicaţi temporar în proliferarea dendritică şi reducerea mielinoformării.

Hormonii tiroidieni accelerează maturaţia biochimică, mielinizarea şi branşarea dendritică (iată de ce insuficienţa tiroidiană congenitală poate fi originea întîrzierii dezvoltării cerebrale, cu reducerea greutăţii creierului, a numărului şi taliei neuronilor, a densităţii sinapselor.

Se cer însă studii.

Aspecte neurofiziologice

Explorările electrofiziologice ale SNC sau periferice (eeg, potenţiale evocate, viteză de conducere nervoasă) au permis să se precizeze maturaţia.

1. EEG

La nou născut este necesară înregistrarea prelungită în somn, în diferite stadii. Este fidelă pentru vîrsta gestaţională.

EEG la noul născut în stare de veghe evidenţiază un trasee hipovoltat, cu unde theta predominente.

In stare de somn se succed două faze :

- una de somn calm : traseu alternant cu bufee de unde lente bilaterale sincrone, de 5 - 10 secunde, separate prin activitate de mic voltaj de aceeaşi durată (în această fază lipsesc mişcările oculare, corporale şi respiraţia este regulată).

- altă fază, de somn agitat : eeg este întotdeauna de mic voltaj, cu elemente theta intretăiate de unde lente delta ritmice. Mişcările oculare rapide sînt vizibile şi asociate cu mişcările feţei şichiar ale membrelor, respiraţii cu neregularităţi.

La pregatur :

- Inainte de 28 de săptămîni fără excepţie au semne neurologice ; datele cunoscute acum sînt insuficiente pentru a caracteriza eeg.

- Intre 28 şi 30 săptămîni se observă lungi perioade de activitate delta în bufee şi de alte activităţi polifazice sau de unde delta lente posterioare foarte ample.

- Intre 30 şi 32 saptămîni somnul începe să se organizeze în două faze.

- Intre 32 şi 36 săptămîni activitatea eeg se caracterizează prin ritm theta, apoi apar elemente frontale ample.

- La 37 săptămîni se individualizează ambele faze de somn şi se diferenţiază de faza de veghe a cărei activitate este mai puţin amplă.

2. Potenţialele evocate se modifică în cursul maturaţiei cerebrale.

Aspectele morfologice sînt electrofiziologice, legate şi de mielinizarea şi multiplicarea arborizaţiilor dendritice.

La nou născut se cercetează potenţialele evocate vizuale (PEV) şi cele evocate auditive de trunchi cerebral (BAAR) ale autorilor englezi.

In toate cazurile, maturaţia nervoasă se traduce prin doi parametri :

- diminuarea latenţei (timpul scurs între stimulul periferic şi răspunsul central) - la nou născut valoarea este dublă faţă de adult ;

- diminuarea oboselii : la ncul născut (mai ales la prematur) mai mult de un stimul pe secundă sporeşte timpul de latenţă, care poate merge pînă la extinoţia răspunsului.

3. Viteza de conducere nervoasă este mărturia mielinizării şi creşterii calibrului nervului periferic; evoluţia sa este paralelă cu creşterea în grosime a nervului.

la nôul născut la termen viteza de conducere este 1/2 din cea a adultului (a cărei valoare se atinge la 3 ani şi este de 20 - 30 m/sec). Timpul de conducere (latenţa) scade rapid în primul an şi

se stabilizează la 2 - 5 ani.

Factorii de mediu

Maturaţia se exprimă prin modificări neurologice şi apariţia succesivă a diferitelor achiziţii psihomotorii.

Dezvoltarea se face în sens cefalo-caudal; prima etapă spre mers este controlul capului. Cu siguranţă că orice handicap fie motor senzorial sau psihic, va avea răsunet asupra dezvoltării.

La făt în cursul dezvoltării se reţin variaţii, mai ales pentru tonus, asupra diferitelor reflexe arhaice.

Mulţi factori de mediu au influenţă asupra dezvoltării SNC; ei de pot şi intrisa.

Factorii nutriţionali

Malnutriţia mamei în sarcină determină suferinţa encefalică.

Malnutriţia fătului, în funcţie de intensitatea şi durata ei, poate determina distorsiune în dezvoltarea cerebrală; scade numărul de mitoze celulare, diminuă numărul de axoni terminali ieşiţi din fiecare neuron, scade ADN-ul, conţinutul în lipide, constituenţii mielinei, fără a modifica structura şi diminuarea diverselor sisteme enzimatice.

Pusul de creştere a creierului uman începe la 4 - 5 luni de sarcină şi se termină spre 4 ani; în această perioadă domină creşterea dentritică şi elaborarea a sute de conexiuni sinaptice pe celule, care este foarte sensibilă la denutriţie. Malnutriţia reduce sinapsele pe neuron până la 4o % din valoarea normală.

Cerebelul este foarte sensibil la malnutriţie, cu tulburări de coordonare, cu afectare a nucleilor granuloşi (disfuncţie cerebrală minimă).

Nutriţia postnatală nu poate să repare suferinţa nutriţională intrauterină.

Erori de nutriţie -unele substanţe.

Sindromul alcoolism fetal, descris în 1957, se caracterizează prin dismorfie, microcefalie, facies particular, întîrziere staturo - ponderală şi mentală. Sub efectul alcoolului creşte unii neurotransmiţători (endorfine). Totodată apar şi tulburări histologice.

Carenţele vitaminice sînt implicate în geneza disrafiei SNC.

Factorii psihologici

Un anturaj vigilent este necesar dezvoltării armonioase.

Brazelton a demonstrat că nou născut este capabil să provoace reacţii anturajului său şi este receptiv la semnale.

Prezenţa unui mediu atent pare absolut necesară din primele

zile de viaţă.

Factorii socio-economici şi culturali

Cultura marginală, lipsa de disponibilitate maternă, insuficienţa de stimulare sărăcă în schimburi verbale etc. reprezintă minusuri în dezvoltarea armonioasă a noului născut.

Tehnica examinării neurologice a noului născut

Nu este o adaptare de la adult şi are specificitate datorită evoluţiei rapide a funcţiei neurologice după naştere şi în copilărie.

Noul - născut (1 - 28 zile) se examinează neurologic a 3-a zi şi obligatoriu la 7 zile (pentru verificarea integrităţii neurologice).

Trebuie fixată vîrsta gestaţională şi de cunoscut antecedentele nou-născutului.

Antecedente prenatale : consanguinitatea, probleme genetice, vîrsta mamei, avorturi anterioare, sănătatea mamei (diabet, toxemii, infecţii, droguri, alcool, tutun, medicaţie).

Factori de risc : malpoziţii fetale, evoluţia dificilă a sarcinii, ruptura prematură a membranelor, compresiuni de cordon ombilical.

Postnatal : scor Apgar, pH, gazometrie, glicemie, greutate, talie, perimetru cranian şi toracic; alte anomalii.

Examenul clinic trebuie efectuat în condiţii optime (cald, calm, luminozitate), cu blîndeţe, gesturile mai agresive fiind lăsate la sfîrşit.

Se efectuează la 2 ore după prînz.

- Faza de observaţie este foarte bogată în informaţii.

In starea de veghe, Prechtl descrie cinci nivele şi anume:

1. ochi închişi, respiraţii regulate, fără mişcări;

2. ochi închişi, respiraţii neregulate, fără mişcări importante;

3. ochi deschişi, fără mişcări importante ;

4. ochi deschişi, activitate motorie frenată, mişcări importante, fără plîns ;

5. ochi deschişi sau închişi, plînge.

Nivelul 3 este cel mai propice pentru examen.

Atitudinea de repaus - este capital a observa starea tonusului de bază (poziţia membrelor şi capului în raport cu trunchiul)

La noul născut normal există un uşor grad de abducţie la nivelul coapselor şi o atitudine în flexie a celor 4 membre.

Atitudinea membrelor este simetrică. Mîinile sînt strînse, cu police le la exterior, cu posibilitatea mişcărilor alternante de închidere şi deschidere. Capul este în axul trunchiului în rotaţie laterală mai mult sau mai puţin netă.

Activitatea motorie spontană variază în funcţie de starea noului născut : în cursul somnului se observă tresăriri, mici mişcări ale extremităţilor.

In faza de veghe, mişcări de flexie - extensie la membre, apărînd mai curînd în mod alternativ, de viteză şi intensitate medie. Se pot produce mişcări de rotaţie laterală spontană la nivelul capului. La nivelul membrelor superioare sînt mişcări atetoide. La nou - născutul foarte mic este posibilă tremurătura în plîns, dar fără valoare patologică.

Starea pielii : rozie, cu descuamaţii după a doua zi. In primele zile există instabilitate vasomotorie. Ritmul respiraţiilor este cuprins între 2o - 8o pe minut.

Examenul craniului : se apreciază perimetrul cranian (34 - 36 cm. normal), fontanelele (tensiune, dimensiuni), suturile. Poate exista bosă serosanguină, cefalhematom, asimetrie craniană.

Prezenţa unui suflu intens atestă o malformaţie vasculară.

Examenul nervilor cranieni :

Olfacţia (I) este prezentă la nou născut. Sarnot propune o bucată de bumbac îmbibată în mentă, se declanşează fie supt fie deşteptare sau retragere. Sînt şi alte tehnici.

Vederea (II): noul născut este capabil să fixeze şi să urmărească un obiect strălucitor la distanţă de 2o cm. Este posibil a declanşa nistagmus optocinetic. La examenul fundului de ochi se observă papilele palide, puţin gris, hemoragii retiniene la 3o % din nou născuţi. Pe plan senzorial noul născut este dotat cu o acuitate vizuală de cel puţin 2o/15o, care-i conferă preferinţa pentru unele figuri.

Nervii motori oculari (III, IV, VI)

Reacţia la lumină se traduce prin contractilitatea pupilară (III), greu de remarcat datorită închiderii pasive a ochilor la lumina violentă. Pentru a aprecia motilitatea oculară extrinsecă (III, IV, VI) nou - născutul trebuie să aibă ochiul deschis dacă nu provocăm suptul (se deschid fantele palpebrale).

Un strabism ocazional nu este patologic.

Fenomenul ochilor de păpuşă se găseşte la noul născut de

sitova zile; rotaţia capului efectuată de medic declanşează devierea laterală a globilor oculari în sens invers rotaţiei. Acest reflex dispare în sitova zile.

Sensibilitatea feţei(V, VII) se testează prin mici piqături ce declanşează grimase. Forţa maseterilor şi pterigoidelor inervate de trigemen (V) este apreciată prin supt. Reflexul cornean este prezent la nou - născut. Studiul motricităţii faciale (VII) se face în repaus şi plîns.

Auzul (VIII) este verificat clinic prin reflexul cohleopalpebral; zgomotul provocat prin aplauze la 30 cm de cap (fără a produce deplasarea maselor de aer) produce mişcare palpebrală viguroasă. Se fac 3 - 5 încercări.

Gustul (VII, IX) este rar testat la nou - născut. Lichidul zaharat accelerează ritmul cardiac şi suptul.

Suptul (V, VII, IX) şi deglutiţia (X, XII) sînt apreciate la biberon.

Reflexul de greaţă (IX, X) este net.

Studiul contracţiei esternocleidomastoidienilor (XI) este dificil, dar posibil de apreciat prin plasarea capului în extensie la marginea patului şi imprimarea unei mişcări pasive care permite vizualizarea musculaturii.

Examenul limbii (XII) se face la fel ca la copil.

Studiul sensibilităţii şi reflexelor cutanate

La noul născut sensibilitatea superficială poate fi foarte netă şi pusă în evidenţă prin înţepare. Sînt două tipuri de răspuns:

- unul foarte rapid, stereotip, cu o mişcare de triplă flexie a membrului inferior;

- altul comportă un timp de latenţă care pe lîngă retragere se însoţeşte de grimase şi plîns. Acest al doilea tip de răspuns se epuizează la repetiţie, pe cînd primul nu.

Reflexele cutanate :

- reflexul cutanat plantar se caută cu stimulul unghial pe marginea laterală - externă a piciorului, începînd de la partea posterioară. Răspunsul este o extensie a degetului mare, cu evantai al celorlalte.

- reflexele cutanate abdominale : prezenţa lor la nou - născut este inconstantă.

- reflexele anal şi cremasterian sînt constante la nou-născut.

Cercetarea tonusului pasiv

Pentru aceasta nu este nevoie de participarea activă a copilului. Prin el se apreciază :

- consistenţa musculară ;
- extensibilitatea ;
- pasivitatea-

Consistenţa musculară se apreciază prin inspecţia reliefului muscular şi prin palpare.

Extensibilitatea se - cercetează - prin întinderea muşchiului la punctele de inserţie; este legată de elasticitate şi se măsoară cu ajutorul unghiului la nivelul diferitelor segmente ale corpului.

Pasivitatea reflectă puterea conferită muşchilor de a se opune la delpasarea impusă, de a rezista la inerţie, de a frîna, până la blocare, mişcările pendulare provocate de examinator (proba de balotare).

La nivelul muşchilor gîtului se tinde a se apropia mentonul de acromion, la dreapta şi apoi la stînga (în mod normal este o rezistenţă mare).

La nivelul membrelor superioare manopera de revenire la flexie este o probă uşor de realizat şi constă din reducerea membrelor, urmate bruse de o relaxare; se observă o revenire imediată, bruscă şi simetrică a antebraţelor, în flexie pe braţe, ca un fenomen de resort.

Manevra fularului examinează mai ales calitatea muşchilor proximali ai umărului; ea constă din a duce mîna cît mai departe spre umărul opus; se observă un grad de rezistenţă, cotul nedepăşind linia mediană.

Balotarea mîinii: se imprimă pumnului mişcări; se apreciază frînajul care la noul născut normal împiedică balotarea.

La nivelul membrelor inferioare măsurarea unghiului popliteu se realizează cu nou născutul în decubit dorsal.

Se defectează gamba pe coapsă, cu bazinul fixat pe planul patului.

Unghiul mărturiseşte extensibilitatea ischiogambierilor şi normal este de 90°. Unghiul de flexie al piciorului pe gambă este foarte închis, aproape de 0° la nou născut, fapt motivat de compresia mecanică din uter.

Manopera de apropiere călcîi - ureche opune o forţă de rezistenţă de 90° la membrele inferioare întinse spre faţa.

Unghiul addustorilor se apreciază prin abducţia forţată a coapselor, membrele inferioare fiind în extensie; valoarea sa normală este de 70 - 90°.

Balotarea piciorului este dificil de executat chiar imposibil.

La nivelul trunchiului se apreciază succesiv :

- Flexia anterioară : copilul în decubit dorsal, flectînd bazinul pe abdomen în jurul ganţului lombo - sacrat ;

- Flexia laterală : se imobilizează toracele şi se flectează coapsele de o parte şi de alta ;

- Flexia posterioară : copilul în decubit lateral, întinzînd bazinul şi îndreptînd coapsele îndărăt.

In mod normal, flexia posterioară este foarte limitată. Flexia laterală este uşoară, 130° şi simetrică.

Studiul tonusului activ

Este partea cea mai importantă a examenului neurologic la nou născut.

Tonusul activ este dependent de motricitate, postură şi diferite activităţi motorii ale noului născut.

In primul rînd este faza de observaţie, dar şi următoarele :

- Funcţiile de redresare evaluează tonusul axial al nou-născutului. Se măsoară prin studiul capului prin manopera de tras aşezat şi studiul reflexului de redresare.

Redresarea capului permite studiul muşchilor flexori ai gîtului. Copilul în decubit dorsal este susţinut de pumni şi ridicat uşor de pe planul patului ; în mod normal capul se menţine un moment scurt în axul trunchiului şi participă activ la mişcarea imprimată.

Studiul muşchilor extensori : contracţia lor este apreciată la noul - născut adus în poziţie aşezată; după un timp de latenţă în care capul rămîne foarte flectat, se produce redresarea şi menţinerea un moment în axul trunchiului.

Redresarea membrelor inferioare :

Noul născut este plasat în poziţie verticală; gambele se întind pe coapse şi se produce difuziunea acestei reacţii la întreg corpul.

Redresarea globală - acest reflex este urmarea precedentului; redresarea extensia membrelor inferioare o induce pe cea a bazinului, apoi a trunchiului, gîtului, aducînd nou născutul în poziţie dreaptă.

Reflexele osteo - tendinoase

La nou născut se caută :

- reflexul bicipital la membrele superioare (absența unilaterală semnifică afectarea plexului brahial);

- reflexele rotulian și achilian la membrele inferioare (reflexul rotulian viu se poate însoți de un răspuns controlateral al adductorilor, fără a fi însă patologic; reflexul achilian poate lipsi în primele zile).

La nou născut poate exista clonus până la 2 luni.

Reflexele arhaice pentru a confirma integritatea neurologică trebuie să fie simetrice.

- Reflexul punctelor cardinale se ia prin stimulare peribucală la nivelul comisurilor; se produce o mișcare de atracție a limbii gurii și buzelor către partea stimulată și o mișcare de flexie - extensie și rotație laterală a gîtului. Invers, refluxul nociceptiv produs la apăsarea lobului urechii de o parte, constă într-o mișcare laterală a capului de partea opusă (este un reflex de fugă pentru a evita stimulul dezagreabil).

- Reflexul de agățare ("gasping" al mîinii) : o stimulare a feței palmare a degetelor antrenează flexia și închiderea mîinii. Prin tracțiune foarte ușoară se declanșează o difuziune a reacției la membrele superioare și o acțiune conjugată a tuturor mușchilor flexori, copilul putînd fi ridicat de pe planul patului.

Există și gasping al piciorului : o simplă presiune aplicată la nivelul spațiului I interosos declanșează un reflex tonic al degetelor; degetele se flectează pe degetele examinatorului.

- Reflexul de alungire încrucișată se cercetpază la nivelul membrelor inferioare la copilul așezat în decubit dorsal.

Examinatorul stimulează planta, imobilizînd membrul homolateral. Reflexul se produce la membrul rămas liber, ceea ce explică calificativul "încrucișat".

- Reflexele tonice asimetrice ale gîtului se provoacă printr-o rotație laterală a capului; se remarcă o extensie a membrelor superioare de partea unde se întoarce fața, celălalt membru flectîndu-se; aceeași reacție se obține și la membrele inferioare, dar mai slabă.

- Reflexul de pasaj al brațului se cercetează la nou-născutul în decubit ventral. Se palpează copilul pe masa de examen și membrele super deflectate. Se observă succesiv orientarea laterală a capului,

degajarea nasului, apoi flexia lentă a membrului superior, corespunzătoare sensului de orientare a feţei.

- Reflexul de încurbare a trunchiului : copilul în decubit ventral este ridicat de examinator susţinut de o mînă plasată sub abdomen; o stimulare paravertebrală declanşează o vie încurbare a trunchiului orientat spre punctul de aplicare al stimulului.

- Reflexul de mers automatic şi de eşalodare a obstacolului se cercetează cu nou născutul plasat în picioare, cu plantele pe planul mesei; se remarcă o redresare activă, o înclinare înainte, apare o succesiune de mişcări alternative de flexie şi extensie ale membrelor inferioare, fapt ce permite efectuarea a cîţiva paşi. Eşalodarea obstacolului se evidenţiază plasînd gamba la marginea mesei.

- Reflexul Moro - se cercetează în decubit dorsal. Se declanşează prin schimbarea bruscă a poziţiei capului în raport cu partea superioară a spatelui. Se observă a abducţie a membranelor superioare, cu extensia antebraţelor pe braţe, urmate de deschiderea mîinilor, apoi de strigăt, apoi revenirea la poziţia iniţială a membrelor printr-o mişcare de adducţie.

Reflexele posturale

Studiul tonusului postural activ face apel la schimbările bruşte ale corpului în spaţiu; răspunsul observat evoluează în timp, de la naştere la 7 luni şi se obţine prin reacţii în flexie.

Suspensia ventrală

In timp ce copilul este menţinut de examinator în suspensie ventrală, se remarcă un scurt efort de ridicare a capului, cu spatele relativ drept şi membrele în flexie. Răspunsul este cu atît mai net cu cît sugarul este mai mare.

Reflexul Vojta se declanşează printr-o mişcare bruscă de basculă laterală a trunchiului pînă la orizontală, în timp ce copilul este menţinut vertical (cu spatele la examinator); pînă la 10 săptămîni se observă :

- la nivelul membrului suprajacent o triplă flexie;

- la membrul subjacent o extensie cu flexie dorsală a piciorului şi flexie a degetelor.

Reflexul Collis

- Reflexul Collis vertical se cercetează cu copilul în decubit dorsal, susţinut de un genunchi, apoi adus brusc la verticală, cu capul în joc; se observă o flexie a membrului rămas liber.

Reflexul Collis orizontal se studiază în decubit lateral.

Copilul este ridicat brusc, ţinut pe coapsă şi braţul homolateral. Membrul inferior liber se plasează în triplă flexie.

Reflexul Peiper

O lumină vie proiectată la nivelul ochilor provoacă, în afara clipitului palpebral deja semnalat, o atitudine de opistotonus.

Toate aceste reflexe, numeroase, se cercetează la copilul suspect de o infirmitate motorie de origine cerebrală şi amplifică examenul neuromotor complementar.

Examenul neuromotor complementar

La noul născut, în cadrul studiului neuromotor, se cercetează motricitatea liberă descrisă de A.Grenier, care constă din revelaţia unei expresii motorii deosebite prin fixarea manuală a capului.

Deplasarea necontrolată a capului produce reacţii inevitabile fixarea capului permite o realizare motorie proprie unor activităţi obişnuit întîlnite la sugarul mai mare.

In practică, examinatorul se plasează în faţa copilului, susţinînd capul, care nu trebuie să cadă înainte, dar fără a-l imobiliza total; examinatorul face mişcări de tremulaţie cu mîinile sale. După aproape 5 minute, în care timp atenţia nou-născutului este susţinută în permanenţă, se stabileşte o stare de comunicare între el şi examinator. Se observă o reducere flagrantă a tonusului de repaos; mîinile nou-născutului se deschid; se produc mişcări spontane, armonioase şi coordonate.

Grenier consideră că explorarea motricităţii libere este utilă pentru analiza eventualei atitudini asimetrice a membrelor superioare şi trunchiului.

Studiul comportamentului neonatal

Ascultarea plînsului este importantă. Calitatea ţipătului, viguros, cu timbru bun, stimulat de senzaţii dezagreabile (foame etc), denotă normalitate.

Ţipătul asut sau gemut şi monoton sau slab, ca şi plînsul continuu, relevă anormalitate.

Se poate observa comportarea nou - născutului în timpul alimentaţiei sau la aplicarea unui stimul dureros.

Brazelton a propus o scară de evaluare a comportamentului neonatal, care să devină un instrument apt de evaluare a celor mai subtile răspunsuri comportamentale.

Conduita la examen este foarte precisă, vizînd vigilenţa nou-născutului la un ordin prestabilit; testele dezagreabile sînt lăsate la sfîrşit.

Scara este întinsă pe 9 grade. Se apreciază în condiţiile unei evaluări pur neurologice, indispensabile, cu stimuli repetaţi : luminoşi, pişcături, clopoţel, clinchet. Se testează reacţia de orientare la un stimul visual, auditiv sau ambele combinate. Se evaluează paralel vigilenţa nou-născutului.

Se testează comportamentul la calm, cu faţa acoperită puţin timp. In timpul examenului se apreciază cantitatea de activitate motorie a capului, schimbarea de la o stare la alta, de iritabilitate, de febrilitate; se studiază culoarea pielii (variaţiile sale), surîsul. Orice răspuns trebuie analizat cu fineţe şi cîştigată experienţă.

In timpul răspunsului la vocea examinatorului (stimul auditiv animat) se observă în ordine crescîndă : modificarea respiraţiei, clipitul, liniştea, veselirea (scor 1 - 4), apoi deschiderea ochilor, trezirea vigilenţei, orientarea spre sursa sonoră, cercetarea stimulilor ochilor (scor 5 - 9).

Există studii şi scoruri diferite. Examinarea este rezervată copiilpr normali (Apgar peste 8 la naştere, nici o patologie neonatală) şi permite a se adînci cunoaşterea şi prevederea reacţiilor de dezvoltare.

Examenul neurologic nu trebuie disociat de un examen clinic complet. Manifestările somatice diverse pot avea mare valoare diagnostică pentru o indicaţie etiologică.

Este necesar a acorda atenţie la :

- orice semn morfologic (dismorfii evocatoare de anomalii cromosomiale sau genetice; unele malformaţii faciale, de exemplu hipertelorismul în ageneziile de corp calos etc).
- semne cutanate : pete acromice, café au lait, angioame evocatoare de neuroectodermoze.
- anomalii ale fanerelor (pili în sindromul Menkés).
- anomalii ale regiunii lombosacrate (sinus dermic, lipom) evocatoare de malformaţii medulare.
- anomalii viscerale, mai ales hepatosplenomegalia din unele boli de stocaj.

Astfel, plasat în contextul anamnestic şi clinic, examenul neurologic poate descoperi leziuni precizate topografic.

Practic şi schematic trebuie reţinute :

I. Semne ce mărturisesc o afectare centrală (afectarea primului neuron) a căror principale modalităţi sînt intricate :

- sindrom piramidal, asociind deficit motor, hipertonie spastică, hiperreflexie, semnele Babinski şi Hoffman;

- sindrom extrapiramidal cu hipertonie plastică sau distonie, mişcări anormale coreoatetozice, sincinezii, apraxie buccofacială (tulburări de deglutiţie, ulterior de fonaţie) ;

- hipertonie globală (paradoxal însoţită de reflexe osteotendinoase normale sau vii).

II. Afectare cerebeloasă, cu asociere de hipotonie: tremuraturi, nistagmus, mai tîrziu ataxie, dismetrie, adiadocokinezie.

III. Afectare periferică (cel de al doilea neuron motor): semne de deficite motorii şi uneori senzitive, hipotonie, areflexie şi tulburări trofice (de tip amiotrofie).

Examinatorul trebuie să fie atent, cu minuţiozitate, calm şi plin de cunoştinţe.

HEMORAGIA INTRACRANIANA NEONATALA

Este o patologie frecvent întîlnită la nou născut.

Principalele varietăţi sînt :

1. Hemoragia peri şi intraventriculară (PVH/IVH)
2. Hemoragia subdurală (HSD)
3. Hemoragia subarahnoidiană primitivă (HSP)
4. Hemoragia intracerebeloasă (HIC).

1. <u>Hemoragia peri şi intraventriculară</u> este cea mai frecventă dintre hemoragiile intracraniene. Creşterea prevalenţei sale este legată în mare măsură de progresele în terapia intensivă a nou - născutului, care au dus la sporirea numărului de supravieţuitori dintre prematurii cu PVH/IVH.

<u>Incidenţa</u>

Studii efectuate prin tomografie computerizată şi ultrasonografie au arătat că 4o % din cei născuţi sub greutatea de 15oo g. au acest prototip de hemoragie (la cei cu vîrstă gestaţională sub 35 săptămîni - după Ahmann şi Shinnar, 1982).

Alţi autori dau procente mari, pînă la 9o % sub vîrsta gestaţională de 34 săptămîni (Bejor, 198o).

<u>Anatomie patologică</u>

La prematur PVH/IVH are originea în matricea germinală subependimară şi se întinde, cuprinzînd sistemul ventricular. Se localizează iniţial în nucleul caudat şi la nivelul foramen Monro, în 8o % din cazuri. Cu cît vîrsta gestaţională este mai mare, sediul hemoragiei îl reprezintă plexurile coroide.

Relaţia între vîrsta gestaţională şi PVH a fost demonstrată

ineá din 1976 de către Hambleton.

Matricea germinală este necesară pentru proliferarea celulelor care au capacitatea de a genera celule precursoare.

Structura este deci bogat vascularizată, capilarele fiind foarte fragile, susţinute de un ţesut gelatinos. Hemoragia iniţială apare în matricea germinală şi se extinde în sistemul ventricular. Prin foramen Monro, ventriculul III, apeductul Sylvius şi găurile Magendie şi Luschka, ajunge în cisternele bazale şi spaţiul subarahnoidian, în sus spre convexitate.

In cazurile severe hemoragia este şi intraparenchimatoasă, în zonele laterale ventriculare, cu formare de porencefalie chistică.

Indiferent de cauză, are loc o infarctizare parenchimatoasă periventriculară.

In unele cazuri de PVH/IVH se dezvoltă hidrocefalie.

Există patru grade de IVH :

- gradul I - hemoragie minimă intraventriculară sau/şi subependimară ;
- gradul II - hemoragie intraventriculară sub 50 % din aria ventriculilor, vizibilă la tomoscaner sagital;
- gradul III - hemoragie peste 50 % din aria ventriculară;
- gradul IV - dilatare ventriculară şi sângerarea intracerebrală separat.

<u>Aspectul clinic</u>

PVH/IVH trebuie suspectată când la puncţia lombară lichidul este hemoragic şi hematocritul este scăzut, precum şi la computer tomografie şi ultrasonografie.

Există mai multe forme clinice :

- forma catastrofală, cu deteriorarea şi absenţa semnelor clinice sau
- forma silenţioasă.

Ambele sînt asociate în formele severe.

Totuşi, unii descriu mobilitate inegală şi hipotonie la 50 % din cazuri (Dubowitz, 1981).

<u>Diagnosticul</u> se face prin computer tomografie şi ultrasonografie înainte de a treizi de viaţă la cei sub 1500 g. şi prin examenul LCR. Ultrasonografia se face cu un traductor de 5 MHz, prin fontanela anterioară.

<u>Prognostic</u>

Pe termen scurt prognosticul depinde de sediul hemoragiei.

Un număr mare de supraviețuitori rămîne cu hidrocefalie.

Există și supraviețuitori fără hidrocefalie în gradul I. In formele moderate mortalitatea este sub 20 % la cei cu gradul II. In hemoragiile mari de grad III mortalitatea este de 50 - 60 % și hidrocefalia la supraviețuitori în 65 - 100 % din cazuri.

Prognosticul pe termen lung este rezervat, datorită encefalopatiei hipoxoischemice concomitente sau după edem și hipertensiune intracraniană, distrugerii țesutului cerebral periventricular în formele severe, distrugerii matricei germinale, ischemiei focale (posibil secundar vasospasmului) și hidrocefaliei posthemoragice.

a) Suferința concomitentă hipoxo-ischemiei cerebrale evidențiată prin tomodensitometrie, prin hipodensitate peri-ventriculară cu alterare a stării de conștiență, hipotonie și tulburări de supt și deglutiție.

b) Creșterea acută a presiunii intracraniene în timpul PVH/IVH se produce prin dilatarea ventriculară, presiunea crescînd pînă la 25 cm H_2O (normal 5 - 9 cm H_2O)-Tensiunea arterială este redusă, iar perfuzia intracraniană este jenată prin injurii ischemice.

c) Distrucția țesutului periventricular apare în formele severe de PVH/IVH. In plus apare și hematom în țesutul periventricular, avînd ca urmări porencefalia și deficite neurologice.

d) Distrugerea matricei germinale, sursă de celule gliale în ultima parte a gestației, are urmări pentru mielinizare.

e) Ischemia focală cerebrală se produce prin scăderea velocității în arterele cerebrale anterioare la nou-născuții cu PVH/IVH.

f) Hidrocefalia posthemoragică este întîlnită în formele moderate și severe, produsă prin tulburări de reabsorbție și arahnoidită în fosa posterioară.

Tratamentul

Prevenirea PVH/IVH se poate realiza prin :

- prevenirea expulziei premature ;
- prevenirea fluctuațiilor în tensiunea sistemică ;
- Fenobarbital ;
- Stamsilat ;
- Indometacin.

Ultimele 3 sînt folosite cu efecte în prevenirea sau anihilarea hemoragiei.

Dilatarea ventriculară posthemoragică se tratează prin :

a) Metode rapide :

- ventriculostomie ;
- şunt ventriculo - peritoneal.

b) Metode lente :

- nespecifice ;
- metode care previn acumularea excesivă a LCR prin :
  - puncţii lombare în serie (la fiecare puncţie nu se extrag mai mult de 20 ml LCR);
  - droguri care deserese formarea LCR şi agenţi osmotici.

In S.U.A. se foloseşte Isosorbid glicerolul 1 g/kgc/dozá x 4/zi, p.o. Se poate creşte după o săptămînă la 2 g/kgc/dozá, timp de 6 luni. In acest interval trebuie monitorizate ureea, glicemia, natremia şi osmolaritatea sanguină.

Cu acest tratament s-au obţinut uneori opriri ale dilataţiei ventriculare.

Se mai pot folosi inhibitori ai anhidrazei carbonice ca Acetazolamida, asociată sau nu cu Furosemid, în doze de 100 mg/kgc/zi şi respectiv 1 mg/kgc/zi.

Tratamentul hidrocefaliei posthemoragice însoţită de presiune intracraniană crescută se face prin şunt.

2. Hemoragia subdurală (HS)

Este forma cea mai comună la noul născut. Practica obstetricală atentă a redus mult incidenţa.

Anatomie patologică

HS rezultă din dilacerarea (ruperea) venelor mari şi sinusurilor endocraniene.

Se descriu 4 forme - variaţii :

a) Rănirea tentorială, mai ales în fosa posterioară, rupturi asociate cu hemoragii subdurale infratentoriale.

b) Diastaza occipitală însoţită de hemoragia fosei posterioare, întîlnită în delivrarea pelviană. Leziuni osoase laterale cu rănirea durei sinusului occipital şi/sau cerebelului.

c) Rănirea falxului este rară, prin afectarea zonei de joncţiune a falxului cu tentoriul. Sîngerarea sinusului infrasagital duce la acumulare de sînge în fisura interemisferică, deasupra corpului calos.

d) Ruptura venelor cerebrale superficiale duce la hemoragii subdurale ale convexităţii. Această leziune se găseşte incidental la necropsie. Se întîlneşte în traumatizarea capului cu contuzie cerebrală.

Patogenia

HS s-a redus prin reducerea traumatismului obstetrical.

Leziunile falxului şi/sau tentoriale sau a venelor mari şi a sinusurilor, cu leziuni pe scalp vizibile la distanţă şi prezentaţiile sînt, prin răniri ale durei şi sinusurilor sau cerebelului, la originea HS.

Tabloul clinic

Rănirea tentorială :

- Sindromul acut : Hemoragia masivă în fosa posterioară rezultă din compresarea cerebrală anterioară şi medie.

Clinic se manifestă prin comă, stupoare, devierea ochilor, inegalitate pupilară la lumină, redoarea cefei, opistotonus şi bradicardie. Expansiunea hematomului, în ore sau minute, duce la opriri respiratorii şi deteriorare neurologică.

- Sindromul subacut : în hemoragiile mici, rezultate din leziuni mai puţin severe, semnele apar după 24 ore sau mai tîrziu. Acestea sînt iritabilitatea, alterarea nivelului de conştienţă şi bombarea fontanelei. Compresiunea cerebrală măreşte hematomul.

Diastaza occipitală din delivrarea pelvină are semne clinice asemănătoare precedentei.

Rănirea falxului nu are semne clinice, dar prin extinderea infratentorială a hematomului poate crea semne clinice.

In hemoragia subdurală de pe convexitatea cerebrală se pot asocia trei sindroame neurologice :

- primul sindrom, din hemoragii minore pot avea semne minore de iritabilitate şi facies foarte alarmat ;

- al doilea poate avea semne focale (convulsii, hemipareze) în a 2-a sau a 3-a zi de viaţă ;

- al treilea poate produce semne cronice, după un interval de cîteva luni: perimetru cranian sporit prin hematom subdural cronic.

Diagnosticul

Clinic se bazează pe cele prezentate anterior. Tomografia permite localizarea şi extinderea hematomului subdural.

Radiografiile sînt utile pentru fracturi.

Prognostic

Rănirile majore ale tentoriului sau falxului sînt severe; dezvoltă hidrocefalie la supravieţuitori.

Apar gradele variate de injurii cerebrale hipoxo-ischemice.

In cele de fosă posterioară evacuarea poate fi benefică.

Printre hemoragiile pe convexitate există şi casuistică fără

urmări.

Tratamentul

La rănirile tentoriale şi falx, cu manifestări clinice grave, este necesară intervenţia.

Hematomul subdural al convexităţii cu semne focale şi hipertensiune intracraniană necesită intervenţie.

3. Hemoragia subarahnoidiană primară (HSP)

HSP cuprinde hemoragia subarahnoidiană care nu se extinde subdural, intraventricular sau cerebelos.

Anatomie patologică

Hemoragia este predominant în spaţiul subarahnoidian, pe convexitatea şi fosa posterioară.

Nu este frecventă, iar cantitatea de sînge este redusă, de origine venoasă la nou născut (la adult este de cauză arterială).

Rareori se complică cu hidrocefalie.

Patogenie

Traumatismul şi/sau hipoxia sînt cauzele HSA.

Clinică

Definiţia HSA primare recunoaşte trei sindroame :

- cel mai frecvent minim sau fără semne ;
- al doilea cu convulsii în a doua zi de viaţă ;
- al treilea cu HSA masivă şi determinări neurologice masive, este foarte rar.

Uneori a fost produs de encefalopatia ischemică hipoxică.

Diagnostic

La puncţia lombară LCR este hemoragic.

Scannerul este definitoriu.

Prognostic

In absenţa traumatismului sau hipoxo-ischemiei, prognosticul este favorabil. Există corelaţie între sindromul neonatal şi manifestările tardive. Din nou născuţii la termen care au convulsii, 90 % au o dezvoltare normală.

In rare situaţii de hemoragie masivă subarahnoidiană cu deteriorare catastrofală, evoluţia se complică cu hidrocefalie sau moarte.

Tratament

- Medicaţie anticonvulsivantă
-

4. Hemoragia intracerebeloasă (HIC)

S-a raportat postmortem, după autopsii, creşterea hemoragiei

intracerebeloase la prematur. S-a observat la 15 - 20 % din cei cu vîrsta gestaţională sun 32 săptămîni şi greutatea sub 1500 g.

Anatomia patologică

Se citează patru tipuri de leziuni :

- rănirea traumatică a cerebelului, cu sau fără afectare a venelor mari sau sinusurilor şi cu diastază occipitală ;
- infarctare venoasă ;
- hemoragie intracerebeloasă primară;
- extinderea HIC spre ventricuili şi subarahnoidian masiv.

Patogenie

La prematur patogenia este însă neelucidată.

Factorii care ţin de integritatea vasculară, de autoreglarea cerebrală inadecvată, prezenţa matricei germinale în cerebel sau hipoxo - ischemia au un rol.

Aspecte clinice

Multe sînt găsite la autopsia prematurilor. Unii au o anamneză de asfixie perinatală sau de detresă respiratorie.

In alte cazuri deteriorarea este catastrofală, cu apnee, bradicardie şi scădere a hematocritului ; semnele apar între prima şi a 25 - a zi de viaţă, cel mai frecvent în a 2 - a zi.

La nou născutul la termen starea distocică cu delivrare dificilă şi compresiune cerebrală, determină comă, anomalii de nervi cranieni, apnee, bradicardie, opistotonus.

Diagnosticul se bazează pe anamneză, examenul clinic, scanner, ultrasonografie.

Prognostic

Cele care se asociază cu hemoragia intraventriculară duc la deces.

In rest, handicap sever la supravieţuitori.

Tratamentul

Este importantă detecţia rapidă prin scanner sau ultrasonografie. Eventual, decizie chirurgicală.

Este necesară combaterea hipertensiunii intracraniene..

Variate exemple de hemoragie intracraniană la nou-născut:

Hemoragia intracraniană la nou născut poate fi asociată neobişnuit cu :

a) traumatism
b) infarctare hemoragică
c) defecte de coagulare
d) anomalii vasculare

e) tumorală.

a) Traumatismul perinatal duce la hemoragie subdurală sau primară subrahnoidiană, rar cu hemoragie intracerebrală. Se asociază adesea cu alte injurii craniene ca cefalhematomul. Necesită scanner sau ultrasonografie.

b) Infractarea hemoragiară este cauzată de ocluzii embolice arteriale sau venoase ori de tromboze venoase. Sursa de embolii la această vîrstă poate fi reprezentată de canalul arterial, vasele ombilicale sau placentă (mici fragmente).

Tromboza venoasă se asociază cu meningite bacteriene sau CID.

c) Defecte de coagulare :

Trombopenia sau deficienţe ale factorilor de coagulare pot fi responsabile de hemoragie intracraniană.

Principalele cauze ale trombopeniilor sînt : dezordini imune, infecţii intrauterine, medicamente primite de mamă inducteare de hipoplazii medulare.

Deficite ale factorilor de coagulare apar în hemofilie, deficit de vitamina K, boli hepatice sau CID.

d) Anomalii vasculare

Anevrismul arterial congenital şi malformaţiile arteriove - noase sînt cauze neobişnuite de hemoragie intracraniană la nou născut (ruptura anevrismului congenital, mai ales cel localizat în vena Galen).

Hidrocefalia se însoţeşte secundar de obstrucţie a apeductului, cu dilatarea venei Galen.

e) Tumora cerebrală determină hemoragie cu hipertensiune intracraniană şi hidrocefalie.

f) Cauze neidentificate.

<u>Tratamentul</u> constă în :

- controlul convulsiilor ;
- drenaj chirurgical ;
- tratament cauzal.

SUFERINŢE NEUROLOGICE NEONATALE

<u>Semne de alarmă</u>

1. persistenţa iritabilităţii ;
2. dificultate în alimentaţie ;
3. persistenţa deviaţiei capului şi ochilor ;
4. persistenţa asimetriei în postură şi mişcări ;
5. opistotonus ;

6. apatie şi imobilitate ;
7. moliciune ;
8. hiperexcitabilitate, contracţii ;
9. convulsii ;
10. anomalii de stigăt ;
11. combinaţii de semne ca vărsături, suturi desfăcute, creşterea perimetrului cranian ;
12. dificultăţi în respiraţie, atacuri de apnee ;
13. variabilitate în parametri fiziologici : respiraţie, rata cardiacă şi tensiunea O_2 transcutanat.

Convulsiile neonatale

Sînt manifestarea cea mai frecventă dintre suferinţele neurologice neonatale. Recunoaşterea lor trebuie făcută cel puţin pentru următoarele 4 motive :

- pentru că prezenţa expresia unei suferinţe ce trebuie tratată ;
- pentru că îngrijirile cuprind măsuri suportive : alimentaţie, asistenţă ventilatorie şi controlul tensiunii arteriale ;
- poate cauza sau agrava suferinţa neonatală ;
- pot fi expresia unor suferinţe genetice cu sau fără istoric familial.

Fiziopatologie

Convulsia rezultă din descărcarea excesivă, sincronă şi electrică a unei mase de neuroni din SNC.

La nivelul membranei descărcarea excesivă este relatată prin depolarizarea rapidă a elementelor neuronale.

Restabilirea şi menţinerea polarizării la nivelul membranei este dependentă de procese energodependente (denumite "pompe") care includ K^+ şi exclud Na^+.

Tulburarea producerii de energie poate rezulta din insuficienţa pompei de $Na^+ - K^+$, ischemie şi hipoglicemia. Depolarizarea rezultată din aceste tulburări poate duce la descărcări, modifică descărcarea electrică spontană sau perturbă potenţialul de membrană, cu apariţia activităţii electrice convulsive.

In jocul controlului mecanismelor biofizice de $Na^+ - K^+$ pot intra în balanţa membranei celulare şi cationi bivalenţi de Ca^{2+} şi Mg^{2+} (care produc iritabilitate în potenţialul transmembranar) îndeosebi în stările de acidoză.

Altă cauză a tulburării este produsă de aberaţii de excitabilitate şi inhibiţia neurotransmiţătorilor din SNC ; situaţia aceasta

aceasta poate fi întîlnită şi în unele erori înnăscute de metabolism.

Dependenţa de piridoxină se însoţeşte de deseărcarea concentraţiei cerebrale a piridoxal - 5 - fosfatului şi acidului gamaaminobutiric şi caracterizată prin apariţia convulsiilor neonatale.

Recent s-a dovedit că acţiune excitatorie au şi nivelele sporite de aminoacizi. Weitz (1981) a demonstrat creşterea importantă în SNC a acidului aspartic, în cursul atacului sever de convulsii intractabile.

Substratul neuroanatomic şi neurofiziologic diferă de cel al copiilor.

La nou născut sînt rar întîlnite convulsiile generalizate complete tonico-clonice, care la prematur sînt şi mai şterse decît la copilul născut la termen.

Tabloul clinic

Tipurile de convulsii la nou născut diferă de cele de la copil. Se înscriu în 5 grupe :

- convulsii asgunse ;
- convulsii clonice multifocale ;
- convulsii clonice focale ;
- convulsii generalizate tonice ;
- mioclonii.

Convulsiile asgunse reprezintă cel mai frecvent tip la nou-născut.

Majoritatea manifestărilor acestui tip constau din mişcări stereotipice repetate şi incomplete; mişcări oculare (deviersa orizontală tonică a ochilor cu s-au fără tresăriri este rară), clipiri repetate sau agitaţii ale pleoapelor.

Mişcările linguale, bucale, prale sînt semnalate ca manifestări ale acestui tip de convulsii subtile, ca şi suptul nestimulat, mişcări repetate de înotător ale membrelor superioare sau pedalări la membrele inferioare.

Apneea, hiperpneea, anomalii vasomotorii sau de postură tonică la un membru sau o porţiune a acestuia pot fi tipuri subtile de convulsii.

Se pot întîlni fie la prematur fie la termen.

Alterările funcţiilor vegetative sporesc interesul diagnostic, mai ales apneea.

Convulsiile clonice multifocale apar mai ales la nou născutul la termen, prin expresii clinice ca o mişcare cloniă sau segment de membru, mişcare care migrează.

Convulsiile clonice focale_ au localizări de o parte a corpului, obişnuit neinsoţite de pierderea conoştinţei; sînt mai frecvente la nou născutul la termen în raport cu prematurul, mai ales după traumatisme.

Se pot asocia cu precedentele şi se pot întîlni şi în encefalopatiile metabolice.

Convulsiile tonice generalizate se caracterizează prin extensii tonice ale tuturor extremităţilor sau rar cu flexia extremităţii superioare sau extensia extremităţii inferioare; sînt alarmante şi de rău augur. Sînt întîlnite la prematur, 70 % sub greutatea de 2500 g., asociate cu HIV, EEG modificat şi intercritic, răspuns rău la terapie.

Convulsiile mioclonice_ sînt rare în perioada neonatală. Pot fi prezente ca o unică sau ca multiple tresături sau flexii ale extremităţilor.

Excitabilitatea crescută

Sînt mişcări dezordonate ce pretează la confuzii cu atacurile convulsive : tremurături, clonus (întîlnite în ischemia cerebrală, hipocalcemie, hipoglicemie şi intoxicaţii). Dar sînt necesare droguri anticonvulsivante.

Etiologia

Cauzele metabolice sînt de rău prognostic.

Principalele cauze sînt :

Asfixia perinatală_ - cea mai frecventă cauză la nou născutul la termen şi prematur; reprezintă 2/3 din cauzele neonatale; convulsiile apar din primele 12 - 24 ore de viaţă; rar dezvoltă status spilepticus.

Se pot asocia encefalopatia hipo o- ischemie , hipoglicemiei, hipocalcemiei, anomaliilor balanţei cationilor bivalenţi, hipermagneziemiei.

Adesea, dar nu de regulă, în encefalopatia hipoxo - ischemică se dezvoltă convulsii subtile tip 1.

Tulburările comune metabolice

Hipoglicémia, mai ales la cei cu malnutriţie fetală, dar şi în unele stări ca meningite, exsanguinotransfuzii, galactozemie, fructogenie, hipoplazie hipofizară anterioară, ca şi anomaliile Na^+ şi apei, reprezintă cele mai comune tulburări metabolice.

Infecţii intrauterine cu streptococ B, E.coli, toxoplasma, V.herpetic, V.rubeolic, citomegalovirus, coxsackie B-

Hemoragii intracraniene

Este dificil de stabilit un raport cu encefalopatia hipoxo-ischemică.

Defecte de dezvoltare : lisencefalie, pahigirie sau defecte de migrare neuronală.

Erori înăscute de metabolism :

Aminoacidopatii, acidopatii organice, defecte ale ciclului ureei, piridoxinodependența.

Intoxicații : anestezicele generale sau locale la naștere dau nou născutul cu Apgar mic, apnee, hiperventilație severă, bradiaritmie și hipotonie :

Metilxantine la naștere.

Droguri : analgezice, narcotice, sedative, hipnotice, alcool.

Convulsii neonatale familiale

Apar a 2-a sau a 3-a zi după naștere și intercritic nou - născutul este perfect sănătos. Desvoltarea SNC este normală.

Convulsiile de a 5- a zi.

Sînt benigne, multifocale, durează 2 - 3 minute, se pot repeta, dispar în 1 - 15 zile; concentrația de zinc în SNC este redusă.

Diagnosticul

Se bazează pe aspectul clinic și cauzele.

Se face EEG intercritic.

Prognostic

Mortalitatea s-a redus, după 1970, de la 40 % la sub 15%, dar supraviețuitorii rămîn cu sechele în 35 % din cazuri.

Importantă este relația cu boala cauzală și aspectul EEG.

Tratamentul

In urgență :

Glucoză 1 g/kgc în ritm de 0,5 g/kgc/oră

Calciu, magneziu :

Calciu 200 mg/kgc/zi; Magneziu sol.50 %, i.m., 0,2 ml/kgc.

Anticonvulsivante :

Fenobarbital i.v. 20 mg/kgc în 5-10 minute (atenție la apnee)

In caz de insuficiență se administrează Fenitoin 0,5 - 1 mg pe kgc/minut. In cazuri rebele Paraldehidă i.v.

Terapia de menținere

Fenobarbital 3 - 4 mg/kgc/zi în 2 prize. Rar Fenitoin 5 mg pe kgc/zi. Durata terapiei este de 2 - 3 luni.

Tratament cauzal, de exemplu Vit.B-6 în piridoxinodependență.

LEZIUNI ALE SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC ŞI MADUVEI

Cauzele cele mai frecvente le constituie dificultăţile la naştere prin traeţiuni excesive în distocia umerilor din prezentaţia pelviná, precum şi prin forceps care poate leza nervul facial.

I. Lezarea nervului facial

a) Semne clinice :

1. Afectarea centrală - facies asimetric la plâns: gura este atrasă de partea sánătoasá, cu riduri mai marcate de aceastá parte; nu este afectatá musculatura frunţii şi pleoapelor. Partea paralizatá este netedá, pseudoedemaţiatá, pliul nasolabial este şters şi comisura bucalá cázutá. Nu sînt leziuni traumatice ale feţei.

2. Afectarea periferigá - întreaga figurá este asimetrisá; uneori sînt leziuni cutanate faciale traumatice.

3. Afectarea unei ramuri a nervului periferig - facies asimetric la ţipát, dar paralizia este localizatá la frunte, la ochi sau la gurá.

b) Diagnosticul diferenţial se face cu :

- agenezia nucleului facialului (sindromul Moebius);
- aplazia musculară congenitală.

c) Tratament : Protejarea ochiului deschis cu o compresă şi cu lacrimi artificiale (metylceluloză) instilate la fiecare 3 - 4 ore. Dacă nu se ameliorează, se apelează la neurochirurg după 7 - 10 zile.

d) Prognosticul : probele electrice pot fi utile pentru a prevedea şansa recuperării sau a sechelelor.

Ameliorarea se obţine într-o săptămînă ; vindecarea în 3 luni şi chiar mai mult.

II. Leziunile medulare

a) Aspectul clinic variază în funcţie de topografie (de la semnele grave cu paralizie respiratorie şi şoc, la paraplegie). In teritoriul afectat pielea este uscată, cu lipsa transpiraţiei. Sensibilitatea cutanată este absentă, iar reflexele osteotendinoase sînt abolite. Poate să apară vezică neurologică (retenţie de urină şi glob vezical), întîlnită în prezentaţia podalică.

b) Diagnosticul diferenţial se face cu :

- hipotonia musculară congenitală ;
- spina bifidă ocultă ;

- anorexie severă la naştere.

e) Tratamentul este simptomatic.

Echipa pentru asistenţă trebuie să fie compusă din surori, neurolog, chirurg-urolog, ortoped, kineziterapeut.

d) Complicaţii şi prognostic - sînt aceleaşi ca şi la cei cu leziuni medulare la alte vîrste. Prognosticul este grav.

III. Afectarea plexului brahial

După locul afectat se întîlnesc :

- 50 % prin afectarea C_5C_6 ;
- 25 % prin afectarea C_7C_8 ;
- 25 % prin afectare totală.

Cele prin afectarea $C_5C_6C_7$ sînt prin rupturi supraclaviculare (20 %). Cele de la nivelul C_8D_1 nu pot fi reparate chirurgical.

Tabloul clinic

In diagnostic anamneza este importantă şi poate releva o naştere laborioasă, copil mare, manevre obstetricale importante.

1. Tipul de paralizie C_5C_6 (Erb - Duchenne) : braţul afectat este în adducţie şi rotaţie internă, cotul în extensie, antebraţul în pronaţie, pumnul flectat. Braţul cade inert în lungul trunchiului cînd este în adducţie pasivă. Reflexul Moro şi reflexele osteodentinoase bicipital şi radial sînt abolite; reflexul de gasping este prezent.

2. Tipul leziunilor $C_7C_8D_1$ (paralizia Klumpke) : muşchii mîinii sînt afectaţi şi reflexul de gasping este absent.

Reflexele osteotendinoase bicipital şi radial sînt conservate. Dacă sînt afectate fibrele simpatice ale primului nerv dorsal, există şi un sindrom Claude - Bernard - Horner , cu mioză şi enoftalmie a părţii afectate.

Rar, paraliziile de acest tip pot fi bilaterale.

3. Tipul afectării complete : întreg membrul este flasc şi toate reflexele abolite. Radiografia de umăr elimină decolarea epifizară.

Diagnostic diferenţial

Se face cu : afectarea cerebrală, leziuni traumatice de scheletul sau de părţi moi ale umărului sau a părţii superioare a braţului.

Diagnostic şi conduită

Se va efectua radiografie de umăr şi radiografie toracică (pentru a elimina o asociere de paralizie frenică).

Mobilizarea pasivă este necesară pentru a păstra amplitudinea mişcărilor, dar va fi întîrziată pînă se va risipi edemul nervului

(7 - 10 zile). Punerea unei atele, dar în poziţia de salut a Statuii Libertăţii duce la retracţii periscapulare; atelele pot fi utile pentru evitarea retracţiilor la nivelul pumnului şi degetelor.

Este necesar un nou bilanţ la 3 luni (electromiogramă, miografie), ce permite a vedea în dinamică ce şanse sînt pentru a se interveni operator. Se prelevă nervii safeni externi, se taie şi se suturează la microscop, permiţînd grefarea pierderii de substanţă (operaţia durează 2 - 3 ore).

Reparaţiile spontane ar fi :
- tipul II - 30 %
- tipul III - 70 %

Reparaţiile chirurgicale :
- tipul II - 28 %
- tipul III - 44 %
- tipul IV - 28 %

Complicaţii. Sechele.

Lungimea membrului este diminuată după 6 luni de evoluţie. Pigmentarea întîrziată a irisului sau heterocromia poate urma unui sindrom Claude - Bernard - Horner neonatal.

Sechelele sînt reprezentate de :
- paralizii de grupe musculare întregi (rotatori externi, flexorii cotului etc);
- retracţii ale muşchilor antagonişti sănătoşi sau care recuperează ;
- creşterea şi deformaţiile osoase.

Sechele principale :
- umărul flasc paralitic, în afectarea rădăcinilor superioare, retracţie în rotaţie internă, deformarea capului humeral ;
- cotul şi antebraţul : sechelele complete sînt rare, dar poate apare slăbiciunea flexorilor retractaţi,, deficit pasiv de extensie al cotului, deficit al pronosupinatorilor;
- mînă : lezarea C_5C_6 poate determina paralizia extensorilor pumnului şi degetelor, cu flexori normali. Leziunile totale în afectările C_7C_8 determină impotenţă funcţională totală ("mîna în breloc").

IV. Afectarea nervului frenic

a) Tabloul clinic constă din polipnee, scădere a murmurului vezicular la baza afectată; în 3/4 din cazuri se asociază o paralizie de tip Erb-Duchenne.

b) Diagnosticul diferenţial se face cu alte cauze de detresă respiratorie neonatală.

Diagnosticul se bazează pe radiografie toracică şi examen radioscopic.

Complicaţii: bronhopneumonii de stază. Revenirea la normal se face în săptămîni sau luni. Există şi şanse de sanaţiuni chirurgicale.

ENCEFALOPATIA HIPOXO - ISCHEMICA

In determinarea encefalopatiei hipoxo-ischemice (E.H.I.) sînt frecvente următoarele cauze :

1. anomalii cromosomiale ;
2. sindroame dismorfice ;
3. droguri şi toxice ;
4. infecţii ;
5. erori înnăscute de metabolism ;
6. traumatisme ;
7. hemoragii intracraniene ;
8. dezordini metabolice neonatale tranzitorii :
   - hipoxie,
   - hipoglicemie ,
   - hiperbilirubinemie,
   - hipernatremie.

E.H.I. pune următoarele probleme :

- prima o reprezintă copiii cu paralizie cerebrală, din categoria nou-născuţilor la termen (3,3 %o) şi a prematurilor (90 %o de naşteri);

- a doua este cea a asfixiei la termen şi a prematurilor cu asfixie ;

- a treia este reducerea paraliziei cerebrale la nou născutul la termen, prin asistenţă bună obstetricală.

E.H.I. forma severă se manifestă între momentul naşterii şi primele 12 ore de viaţă şi are un tablou dramatic, cu tulburări severe de respiraţie. Reflexele pupilare la lumină şi mişcările oculare sînt posibile prezente. Există hipomotilitate şi hipotonie. 50 % din cazuri au convulsii de diferite tipuri. La prematuri apar convulsii tonice, aspect de decerebrare sau/şi postură decorticată.

Intre 12 şi 24 de ore : facies înspăimîntat, convulsii, contracţii, hipotonia generalizată sau proximală la membre la nou-născutul la termen, distală la prematur.

Intre 24 şi 72 de ore : diminuarea conştienţei, stupoare, comă; anomalii oculomotorii (deviere,mişcări); la prematuri hemoragia intraventriculară.

După 72 de ore: la supravieţuitori semnele diminuă ca intensitate după cinci zile - săptămîni. Unele anomalii neurologice pot persista, ca de exemplu: tulburări de conştienţă, supt şi înghiţit

deficit sau paralizie pseudobulbară, hipotonicitate, fasciculaţii ale limbii.

Retrognaţia, dînd aparenţă de sindrom Pierre - Robin, se datorează disfuncţiei componentei motorii a nervului cranian V.

Sarnot a propus definirea E.H.I. în funcţie de gradele asfixiei, bazîndu-se pe nivelul conştienţei, funcţia neuromusculară, reflexele primitive complexe, funcţiile autonome, frecvenţa convulsiilor, eeg. şi persistenţa semnelor sau simptomelor anormale.

Diagnosticul E.H.I. se bazează pe anamneză şi pe examenul neurologic. Anamneza aduce date legate de sarcină, naştere, S.C.G. , scor Apgar, anomalii ale placentei, meconiu.

Examenul neurologic furnizează informaţii privind severitatea şi localizarea în sectie, pentru aprecierea prognosticului.

Metode de evaluare a stării de asfixie neonatală:

- istorie,
- examen neurologic,
- e.e.g.,
- potenţiale evocate senzoriale,
- tomodensitometrie ,
- ultrasonografie,
- măsurarea presiunii intracraniene,
- nivelul enzimatic în ser al fosfocreatinkinazei BB,
- izotopi scanner cerebral,
- Doppler cerebral.

Patogenia encefalopatiei hipoxo-ischemice (E.H.I.) şi a hemoragiei matrixei germinale (H.M.G.)

E.H.I. şi H.M.G. sînt cele mai grave leziuni cerebrale neonatale. Se apreciază că majoritatea copiilor muribunzi sub vîrsta de 1 lună au evidenţiate la necropsii aceste leziuni, ce sînt şi cauză de handicap neurologic şi paralizie cerebrală, ca şi de retardare mentală la supravieţuitori. E.H.I. este posibilă la toţi nou-născuţii, în contrast cu H.M.G. care se întîlneşte la prematurii mici (40 % din cei cu greutate sub 1500 g. au hemoragie intraventriculară).

În legătură cu aceste două forme mai sînt însă discuţii patogenice.

Factorii comuni patogenici ai E.H.I. şi H.M.G.

1. Factori generali :

- antepartum : riscul este toxemia maternă, diabetul, boli cardiovasculare, infecţioare sau anomalii obstetricale(incompetenţă

col, prolaps de cordon, placenta praevia, polihidramnios, ruptură prematură de membrane şi sarcina multiplă;

- intrapartum : prezentaţii distocice şi travaliul prelungit ;

- neonatali : prematuritatea, detresa respiratorie, boala hemolitică a nou-născutului, convulsii (Lou,1980).

E.H.I. şi H.M.G. pot fi cauzate şi de deficienţe ale autoreglării perinatale, care au la bază inconveniente de autoreglare a circulaţiei sanguine la făt şi nou-născut. Datele au fost obţinute prin studii pe feţi de oaie şi apoi pe feţi umani, efectuate cu ^{133}Xe.

Loturile de nou-născuţi cu greutate sub 2000 g. şi peste şi cei cu Apgar sub 7 şi peste 7 au reuşit să demonstreze că dacă este posibilă autoreglarea circulaţiei cerebrale, există o independenţă de tensiunea sistemică. Hipotensiunea determină tulburări cu dilataţie capilară şi extravazare. Modificările presiunii sîngelui sînt un risc deosebit la nou-născut.

Cînd este prelungită, asfixia determină hipotensiune arterială, care produce risc pentru E.H.I. şi H.M.G.

Suferinţa barierei cerebrale este compromisă prin efectul vasodilataţiei şi al hipertensiunii din stadiul iniţial al asfixiei, mai ales dacă a fost severă, cauză de necroză cerebrală. Vulnerabilitatea barierei este mai intensă în icterul nuclear.

Patogenia H.M.G.

H.M.G. survine la prematurul cu greutate mică la naştere - hemoragiile din capilarele matricii germinale subependimare, care se dezvoltă din primul trimestru de gestaţie. Unii factori explică particularitatea vulnerabilităţii acestei regiuni : dacă zona M.G. este bogat vascularizată, suportul vaselor mici este slab. In asfixie are loc ruptura capilarelor, deoarece autoreglarea nu este eficientă în această zonă, în situaţia unui joc al presiunii în circulaţia sanguină.

Patogenia E.H.I.

Ischemia cerebrală este rezultatul direct al depresiunii circulatorii şi hipotensiunii.

Edemul (datorat acumulării acidului lactic, afectării tisulare şi barierei hematoencefalice) şi/sau hemoragia intraventriculară sporesc presiunea intracraniană, pentru ca apoi să o descreacă (tensiune arterială - presiune intracraniană) cu ischemie rezultată din tulburările autoreglării.

Infuzia de bicarbonat la nou-născuţii asfixiaţi pare să induă ischemie. Acest efect este probabil din cauza barierei hemato-

encefalice care permite trecerea în țesutul perivascular, rezultînd o creștere perivasculară a pH-ului și vasoconstricție.

Cu metodele curente de terapie intensivă neonatală, prelungirea hipoxiei poate fi evitată, prin control transcutanat al O_2.

Ischemia se agravează prin asfixii repetate și tulburări de autoreglare.

Se poate dezvolta hemoragia intraventriculară în primele 12 - 72 ore de viață, mai ales dacă totul este precedat de hipotensiune și dacă restaurarea tensiunii arteriale sistemice întîrzie.

Această ischemie exercită efecte majore asupra dezvoltării cerebrale. Prin tomografie cu emisie de pozitroni, Velpe (1983) a demonstrat coexistența hemoragiei intraventriculare și ischemia substanței albe cerebrale. Prin tehnica clearance-ului ^{133}Xe s-a demonstrat flux scăzut sub 20c ml/100 g/minut, cazuri în care injuriile cerebrale sînt severe (hemoragie intraventriculară, leucomalacie periventriculară, atrofie cerebrală).Cei cu ischemie pot realiza dezordini motorii și/sau intelectuale, dificultăți de vorbire, articulare, disfagie, tulburări de atenție și IQ scăzut.

Corelații clinico-neuro-patologice

a) Necroza selectivă neuronală

Necroza corticală la nou născut este constatată în arii ale vaselor mari, în teritoriul anterior, mijlociu și poate și posterior arterial sau chiar în zona parasagitală, precum și în scoarța cerebrală (sectorul Sommer mai ales), scoarța cerebelloasă (celulele Purkinje), talamusul și baza creierului.

Modificările histologice apar după 24 - 36 ore de la agresare. La prematur modificările histologice datorate relativei imaturități a structurilor neuronale precum și prelungirii agresiunii, pot duce la autoliză și necroză celulară.

La nou - născut neuronii de la baza creierului sînt în special vulnerabili la asfixie.

Leziunea cronică este scăderea neuronilor, precum și astrocitoză.

Bermada (198o) pe un studiu consideră că hipoxia și acidoza, ca și hiperoxia, au importanță pentru leziunile descrise anterior. Efectul toxic al radicalilor de O_2 va fi tratat separat.

Corelații clinico - patologice:

La nou - născut necroza neuronală selectivă duce la depresiune la nivelul cunoștinței din cauza suferinței bazale și a ambelor emisfere. Convulsiile pot să rezulte din agresiuni corticale sau diencefalice.

encefalice care permite trecerea în ţesutul perivascular, rezultînd o creştere perivasculară a pH-ului şi vasoconstricţie.

Cu metodele curente de terapie intensivă neonatală, prelungirea hipoxiei poate fi evitată, prin control transcutanat al O_2.

Ischemia se agravează prin asfixii repetate şi tulburări de autoreglare.

Se poate dezvolta hemoragia intraventriculară în primele 12 - 72 ore de viaţă, mai ales dacă totul este precedat de hipotensiune şi dacă restaurarea tensiunii arteriale sistemice întîrzie.

Această ischemie exercită efecte majore asupra dezvoltării cerebrale. Prin tomografie cu emisie de pozitroni, Velpe (1983) a demonstrat coexistenţa hemoragiei intraventriculare şi ischemia substanţei albe cerebrale. Prin tehnica clearance-ului ^{133}Xe s-a demonstrat flux scăzut sub 20c ml/1oo g/minut, cazuri în care injuriile cerebrale sînt severe (hemoragie intraventriculară, leucomalacie periventriculară, atrofie cerebrală).Cei cu ischemie pot realiza dezordini motorii şi/sau intelectuale, dificultăţi de vorbire, articulare, disfagie, tulburări de atenţie şi IQ scăzut.

Corelatii clinico-neuro-patologice

a) Necroza selectivă neuronală

Necroza corticală la nou născut este constatată în arii ale vaselor mari, în teritoriul anterior, mijlociu şi poate şi posterior arterial sau chiar în zona parasagitală, precum şi în scoarţa cerebrală (sectorul Sommer mai ales), scoarţa cerebelmasă (celulele Purkinje), talamusul şi baza creierului.

Modificările histologice apar după 24 - 36 ore de la agresare. La prematur modificările histologice datorate relativei imaturităţi a structurilor neuronale precum şi prelungirii agresiunii, pot duce la autoliză şi necroză celulară.

La nou - născut neuronii de la baza creierului sînt în special vulnerabili la asfixie.

Leziunea cronică este scăderea neuronilor, precum şi astrocitoză.

Bermada (198o) pe un studiu consideră că hipoxia şi acidoza, cît şi hiperoxia ,au importanţă pentru leziunile descrise anterior. Efectul toxic al radicalilor de O_2 va fi tratat separat.

Corelatii clinico - patologice:

La nou - născut necroza neuronală selectivă duce la depresiune la nivelul cunoştinţei din cauza suferinţei bazale şi a ambelor emisfere. Convulsiile pot să rezulte din agresiuni corticale sau dien-

cefalică sau creierul mijlociu (convulsii subtile la nou - născutul la termen și generalizate la prematur).

Agresiunea regiunii bazale cerebrale poate determina anomalii oculomotorii (III, IV, VI), cu tulburări de supt și înghițit (V, VII, IX, XII).

Sechelele de lungă durată pentru necroza neuronală selectivă includ dificultăți intelectuale, convulsii și deficite motorii.

Creier : Deficite spastice motorii
Retardare mentală
Convulsii
Cerebel : Ataxie
Creier bazal : Pseudoparalizii
Hiperreactivitate.

Afectarea intelectuală este însoțitoarea suferinței cortexului, anomalii motorii (paralizie cerebrală) sau chiar disfuncții în unele arii corticale motorii.

Dificultățile de supt și înghițit pot fi semnalate în paralizia pseudobulbară sau bulbară. Hiperreactivitatea și atenția deficitară reflectă disfuncția căilor reticulare.

Hill (1984) cu ajutorul unor noi generații de CT a măsurat extinderea necrozei neuronale selective din a treia zi de viață, prin descreșterea densității ; ulterior sub 3 luni de viață se instalează atrofiile.

Martin, în rapoarte preliminare, relevă date de ultrasonografie similare CT pentru a defini E.H.I. (1984)

b) Status marmoratus

Aceste leziuni postasfixice se instalează în perioada perinatală, în timpul cînd mielinizarea este activă; topografia specifică nu este cunoscută ca tip de leziune, dar cel mai frecvent suferința a fost de tip necroză în nucleii bazali talamici și cortexul cerebral. Se produce gliază și hipermielinizare, care capătă aspectul marmorat. Există neregularități de distribuție a mielinei timp de ani după hipoxo-ischemia perinatală.

Corelații clinico - patologice

In perioada neonatală tabloul clinic al statusului marmorat nu este identificabil. Leziunile pot fi identificate prin radioizotopi, angiografie, CT în nucleii bazali (anomaliile se dezvoltă în 1 - 2 săptămîni după naștere).

Sechelele în timp ale statusului marmorat sînt : coreoate-

toza, distonie, tremuraturi, spre vîrsta de 1 an. Dacă şi talamusul este afectat, survine retard mental. Topografia statusului marmoratus şi sechelele neurologice :

Ganglionii bazali : Coreoatetoză
Distonie
Cortexul cerebral : Retardare mentală ; Tetrapareză spastică
Talamus : Retardare mentală .

e) Afectarea parasagitală cerebrală

Locul acestei ischemii este scoarţa şi zona albă subcorticală din ariile parasagitale cerebrale. Leziunile sînt bilaterale şi simetrice şi sînt limitate la zona anterioară vasculară, medie şi posterioară, cu importante injurii ce determină necroză neuronală selectivă. Are loc o scădere a circulaţiei cerebrale, cu hipotensiune mai ales în zonele marginale ale arterelor de transport. Imposibilitatea autoreglării cerebrovasculare la nou-născut în timpul asfixiei duce la ischemie, cînd există hipotensiune în circulaţia sistemică.

Corelaţii clinico - patologice :

Hipotonia şi moliciunea proximală a membrelor survin deoarece zona afectată ţine sub control regiunile proximale ale membrelor din punct de vedere motor.

Afectarea cerebrală parasagitală şi topografia sechelelor:

S-au văzut stări quadrispastice la copiii mari, după asfixie neonatală prin acest tip de leziune. Afectarea posterioară parasagitală corticală se însoţeşte de tulburări vizuale şi auditive, asociate sau nu cu deficite intelectuale.

d) Leucomalacia periventriculară

Este rezultatul ischemiei la prematur a unei zone cuprinsă între ramurile arterei cerebrale mijlocii şi ramurile coroidale posterioare ale arterei cerebrale posterioare, apoi în zonele finale irigate de artera cerebrală mijlocie şi în al treilea rînd în zona ventriculară irigată de ramuri ale arterei cerebrale mijlocii. Leziunile urmează hipoperfuziei cerebrale şi hipotensiunii cu o autoreglare ineficientă a circulaţiei cerebrale arteriale. Relativa economie corticală este probabil produsă datorită abundenţei anastomozelor interarteriale meningeale în creierul prematur ; prematurii cu greutate mică la naştere sînt candidaţi la apnee şi toxemie după a 6-a zi.

Endotoxinele acţionează pe endoteliul vascular împreună cu ischemia.

Necropsia arată în leucomalacia periventriculară necroze

în substanţa albă, în timp atrofii ale substanţei albe periventriculare cu dilataţie moderată, ventriculară şi leziuni chistice.

Hemoragiile în ariile afectate sînt semnalate la peste 25 % din cazuri.

Topografia afectarea substanţei albe periventriculare corespunde clinic diplegiei spastice. Clinic în corelaţie cu afectarea periventriculară, iniţial are loc o hipotonie a extremităţilor inferioare şi tardiv survine diplegia spastică.

e) Afectarea cerebrală ischemică focală şi multifocală

Rezultă din ocluzii arteriale şi venoase.

Bermada (1979) o găseşte la 8 % din necropsiile neonatale, în majoritate prin ocluzie arterială (85 %). Artera cerebrală mijlocie este afectată cel mai frecvent.

La nou-născutul la termen se constată o întinsă infarctare, în în timp ce la prematuri sînt infarctări multiple şi mici. Apar în timp chişti care pot sau nu să comunice cu ventriculii măriţi de volum. Chiştii conţin apă, fibre sărace în mielină şi slab răspuns astroglial.

Cauzele cele mai frecvente ale fenomenelor tromboembolice sînt CID-ul, dar şi hipoperfuzia în teritoriul arterei cerebrale mijlocii, întîlnită la 15 % din copiii cu asfixie. Pe EEG, în a 5-a zi se observă leziuni focale.

Corelaţii clinico - patologice:

In perioada neonatală leziunile unilaterale pot fi cauze de hemipareze sau convulsii focale. Sechelele tardive sînt, în funcţie de distrucţia cerebrală focală sau multifocală, de la hemipareze la tetrapareze. Panencefalia este vizibilă la SCAT, dilatare ventriculară.

Deci, acest tip de afectare poate determina :hemipareze spastice, tetrapareze, convulsii şi retardare mentală.

Stadiile clinice ale E.H.I.

	Stadiul 1	Stadiul 2	Stadiul 3
Starea	Hiperalertă	Letargică	Stupoare
Tonus	+/_ hipoton	Hipoton	Flasc
Reflexe osteotendinoase	Exagerate	Diminuate	Absente
Suptul	Normal	Slab	Absent
Reflexul Moro	Normal/Exagerat	Incomplet	Absent
Răspunsul oculo-vestibular	Prezent	Prezent	+/_ Prezent
Convulsii	Nu	Nu/intermitent	repetate sau Stare convulsivă
Respiraţii spontane	Prezente	Prezente	Apnee/nu

Tratamentul

Se adresează nou-născutului care a suferit de asfixie severă.

Prevenirea E.H.I. este cea mai importantă. Este necesar a recunoaşte factorii de risc materni, monitorizarea fătului în expulsie. Principala cauză care declanşează E.H.I. este asfixia intrauterină. Esenţial este a monitoriza - rata cardiacă, a preveni acidoza, a evalua scorul Apgar în prima oră de viaţă. S-a demonstrat corelaţia care există între anomalia ratei cardiace şi dezvoltarea neurologogică din primul an. In iminenţa de suferinţă, se va face cezariană.

Se vor parcurge următoarele etape :

a) Prevenirea asfixiei intrauterine :
   - recunoaşterea factorilor de risc
   - monitorizarea fătului în timpul travaliului
   - intervenţii prompte.

b) Ingrijiri necesare :
   - ventilaţie adecvată
   - prevenirea hipoxiei, hiperoxiei, hipercapniei
   - perfuzie optimă.

c) Menţinerea glicemiei la un nivel normal

d) Controlul convulsiilor

e) Evitarea încărcării hidrice.

Terapia suportivă - se adresează stării nou - născutului cu E.H.I. şi multiplelor insuficienţe ale aparatelor (pulmonar, cardio-vascular, renal şi metabolic).

Terapia iniţială : ventilaţia (sub 40 respiraţii/minut) cu Pa O_2 - sub -50 torr şi Pa CO_2 peste 45 torr. Se va efectua măsurarea O_2 transcutanat, cu suplimentare de O_2. Trebuie evitată hiperoxemia, fiind implicată în geneza fibroplaziei retrolentale.

Se va evita hipoperfuzia, prin administrarea în bolus 10 ml pe kgc/timp de 20 - 30 minute, cînd TA este scăzută (cu: plasmă proaspătă, soluţii saline, sînge sau masă eritrocitară).

Aparatul cardiovascular : în caz de hipoperfuzie sau hipoxemie refractară este indicată Dopamina 2 gama/kgc/minut, precum şi corectarea hipovolemiei, hipoxemiei, hipercapneei şi acidozei.

Metabolic : asfixia determină glicoliză anaerobă şi hipoglicemie sub 0,5 g‰.

Se va avea în vedere că administrarea glucozei înaintea O_2 menţine un nivel scăzut al ATP şi glicemiei în masa cerebrală. S-a demonstrat experimental că glucoza în cantitate mare poate produce

oprire cardiacă.

Status_parros : Fenobarbitalul este anticonvulsivant de elecţie, în doză de 1o mg/kgc în 15 min. (posibil până la 4o mg/kgc), menţinut în doze de 3 -4 mg/kgc/zi. Dacă nu are efect, se indică Fenitoinul 15 - 2o mg/kgc în 15 minute şi menţinere cu 4 mg/kgc/zi sau Lorazepam.

Prevenirea_inflaţiei_cerebrale_:

Există controverse privind perfuzia excesivă în timpul asfixiei. Restricţia la maximum nu este recomandată, dar pericolul inflaţiei - edemului cerebral - este şi mai grav. In edemul cerebral au un rol şi glucocorticoizii şi poate şi agenţii cu rol hiperosmolar, care nu au convins încă.

Urmărirea nou - născutului cu E.H.I.

	Convulsii	Normal	Ameliorare	Mortalitate
Finer(1981) 95 nou-născuţi	65%	49%	43%	7
Barnet(1983) 21	52%	57%	24%	19
Brown(1988) 94	43 %	35%	54%	20

BOALA HEMORAGICA A NOU - NASCUTULUI

Se defineşte ca o hemoragie consecutivă scăderii (sub 25 %) a factorilor coagulării dependenţi de vitamina K.

Se traduce prin prezenţa de PIVKA II (protrombină indusă prin absenţa vitaminei K), prezenţa sa circulantă traduce absenţa de activare a protrombinei prin vitamina K.

Se descriu trei tipuri principale :

1. Forma precoce apare în primele 72 ore de viaţă şi este atribuită esenţial medicaţiei cu acţiune antivitamina K absorbită de la mamă (anticoagulantul, antibioticul - mai ales Rifampicina - şi îndeosebi anticonvulsivante). Forma precoce poate fi mai exprimată sau mai ştearsă; ea poate fi precipitată de asfixia neonatală; este responsabilă de manifestări hemoragice la locul traumatismului (prelevări, bontul ombilical etc); la prematur poate contribui la hemoragia intracraniană.

2. Forma clasică se manifestă între a II-a şi a VII-a zi de viaţă sub formă de hemoragii digestive sau cutanate.

Este mai frecventă în cazul alimentaţiei naturale. Este mai frecventă primăvara şi toamna. Frecvenţa se apreciază la 1/4oo naşteri, iar în cazul celor alimentaţi natural la 17 %. Clinic se manifestă prin hemoragii digestive; pot determina anemii la nou - născut (hematom expansiv al pielii capului, inundaţie peritoneală).

3. Forma tardivă se manifestă după a VII-a zi de viaţă. Apare numai la copiii alimentaţi la sîn. Trebuie excluse toate manifestările de malabosorbţie de cauză intestinală şi hepatică. Această formă este rară datorită profilaxiei actuale (ex.:în Germania 5o%ooo nou-născuţi, în timp ce în Japonia 1/45oo nou născuţi).

In forma tardivă pericolul îl reprezintă hemoragiile intracraniene cu 5o % mortalitate sau sechele neurologice importante.

Diagnosticul diferenţial al acestei forme se face cu :

- gastroenterita acută sau cronică;
- boli hepatice : deficit în alfa - 1 - antitripsină, hepatite, atrezie de căi biliare, mucoviscidoză, abetalipoproteinemie;
- antibioterapia cronică : cefalosporine cu nucleu N-metiltiotetrazol;
- exces de vitamina E;
- toxice antivitamina K;

- alimentaţie parenterală fără lipide;
- nevoi crescute de vitamina K.

Biologic : pentru determinarea PIVKA II sînt "Normotest" utilizate în Anglia şi Japonia pe probe de sînge din cordon. Dacă nu se face profilaxie cu vitamina K, 5o % din nou.- născuţi au în prima săptămînă de viaţă deficit, uneori chiar în primele 3 săptămîni de viaţă (la 3 %o din nou-născuţi).

Factorii de avitaminoză K :

- insuficienţa de aport în vitamina K la mamă, în funcţie de alimentaţia săracă în legume, face ca rezervele să fie mici;
- insuficienţa de aport la nou - născut de sex feminin : predispozantă este alimentaţia naturală, atît pentru forma precoce cît şi pentru cea tardivă (în alimentaţia artificială este de 15 - 2o ori mai scăzută);
- absorbţia intestinală deficitară legată de sterilitatea fiziologică a noului născut şi absenţa de producţie a menachinonei.

Aceşti factori sînt precipitaţi de gastroenterite şi antibiotice.

Tratamentul

1. Curativ : administrarea de vitamina K în doză de 1 - 2 mg. i.v. asigură corecţia parţială la 2 - 4 ore şi completă - la 24 ore. Testul PIVKA se negativează la 5o ore (durata de semiviaţă).

In situaţii de anemie sau hipovolemie este nevoie de administrarea de plasmă congelată (1o - 2o ml./kg/c), care aduce factori II , VII, X şi IX de 15 ori mai mult faţă de plasma proaspătă.

Se va administra sînge la nevoie.

2. Profilactic

Sistematic la nou - născut şi repetat la cel alimentat natural sau parenteral se va administra vitamina K (1 - 2 mg x 2 la interval de o săptămînă).

Se poate asigura protecţie prin injectare la mama care alăpteazăă, în doză de 3 mg. Administrarea antănatală a dozei de 1o - 3o mg. de Vitamina K-1 cu 4 ore înainte de naştere, protejează la prematur pentru hemoragia intracraniană.

Administrarea de anticoagulante antivitamina K la mamă poate induce malformaţii fetale - condrodisplazia punctată. Anticoagulantele se pot înlocui cu Hepamină, care nu trece bariera placentară.